

BÖLÜM 1

PERİODONTAL HASTALIKTA SİTOKİNLERİN ROLÜ

Ela ÇABUK¹
Servet KESİM²

GİRİŞ

Periodontal hastalık primer etyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olmakla birlikte pek çok faktöre bağlı, diş destek dokuların enflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Bu enflamasyonun sadece dişeti ile sınırlı olduğu ve iyi bir oral hijyenle geri dönüştürülebilen gingivitits, enflamasyonun sadece dişeti ile sınırlı kalmayıp, yayılarak yumuşak dokuda ve alveolar kemikte yıkıma yol açtığı, yavaş ilerleyen ve oluşan doku yıkımının geri dönüşümsüz olduğu periodontitis olmak üzere genel olarak ikiye ayrıldığı bilinmektedir (3-5). Periodontitis bakteriyel ürünler, çeşitli hücre popülasyonu ve inflamatuvar mediatörler arasındaki etkileşimi içeren kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle hastalığın başlamasında dişler üzerinde yer alan kompleks mikrobiyal film tabakasının etkili olduğu görüşü kabul edilir. Bu biofilmden açığa çıkan lipopolisakkarid, antijen ve diğer virülans faktörleri dişeti dokusuna ulaşarak; konak savunma ürünlerinin aktivasyonuna yol açan inflamatuvar ve immün yanıtın başlamasına neden olur. Bunun sonucu olarak; sitokin, kemokin, proteolitik (doku yıkımını hızlandıran) enzimleri içeren inflamatuvar mediatörler topluca doku yıkımını ve kemik rezorbsiyonunu başlatırlar (6).

Periodontitiste görülen yumuşak ve sert doku kaybının, patojen bakteriyel plağa karşı konağın immüno-inflamatuvar yanıtının aşırı aktifleşmesinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (7). Periodontal hastalıkta dokularda sitokinlerin seviyelerinin artmasıyla seruma geçerek sistemik olarak da etki gösterebildiği ve serum sitokin seviyelerini etkileyebileceği ileri sürülmektedir (8). Sitokinler vücutta değişik hücreler tarafından sentezlenen, çok işlevli polipeptidlerdir. Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olan ve terapötik potansiyele sahip olan sitokinler, immün sistem hücrelerinin işlevlerini kontrol eden ve inflamatuvar cevabı destek-

¹ Uzm. Dt., Dişhekimisi, tal.ec@hotmail.com

² Prof. Dr, İstanbul Beykent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., servetkesim@beykent.edu.tr

leyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan kimyasal habercilerdir (9,10).

PERİODONTAL HASTALIK

Periodontal hastalık; diş çevresinde ve dişeti oluğu içerisinde kolonize olan periodontopatojen mikroorganizma türleri ve mikroorganizmalara karşı gelişen, yetersiz veya aşırı konak yanıtı sonucunda; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen yıkım ile görülen kronik ve enfeksiyöz karakterde bir hastalıklardır (11). Kronik enfeksiyöz karaktere sahip periodontitislerin başlamasında ve gelişmesinde rol oynayan periodontopatojenler ve bunların ürettiği toksinler, enzimler gibi maddeler doğal ve adaptif konak savunmasını aktive eder. Bu konak yanıtı, dişeti dokularını bir yandan lokal mikrobiyal saldırıya karşı koruyarak doku içerisinde patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlerken diğer yandan çevresindeki hücrelere ve bağ dokusu yapılarına zarar vererek periodontal ligament, alveol kemiği ve sement dokusunun yıkımına neden olur (12).

Hastalığın klinik bulguları; diş çevresinde yoğun mikrobiyal dental plak formasyonu, dişetinde inflamasyona bağlı oluşan renk, şekil, kıvam ve yüzey özelliği (stipling) değişimi, sondalamada kanama, periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmeleriyle birlikte görülen ataşman kaybı, dişlerde mobilite ve diş kaybıdır (13). Periodontal hastalıkların etiolojisinde bakteriler primer rol oynamaktadır (14). Periodontal olarak sağlıklı bölgelerdeki florada gram (+) fakültatif türlerin baskın olduğu ve hastalık belirtilerinin başlaması ile birlikte gram (-) anaerob türlere doğru bir geçiş olduğu ortaya konmuştur. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalar periodontal hastalıklarda daha çok gram (-) zorunlu anaerob ve hareketli mikroorganizma türlerinin baskın olduğunu göstermiştir (15). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *spiroketler* *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescense*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Eikenella corrodens* gibi türleri içeren bakterilerin periodontitis ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16,17). Etken mikroorganizmalardan bazıları farklı periodontitis tiplerinde veya aktif dönemlerde ön plana çıksalar da herhangi biri tek başına periodontal hastalıklardan sorumlu değildir (18).

Periodontal Hastalığın Patogenezi

Yirminci yüzyıl periodontal hastalık patogenezi hakkında geniş çalışmaların yapıldığı bir dönem oldu. Yüzyılın başlarında W.D. Miller ve G.V. Black gibi bilim adamları ağız hastalıklarında bakterilerin rolünü belirlediler (19,20). Miller (1891), periodontitis ve kök kanalı enfeksiyonu gibi ağız içi enfeksiyonların, vücudun diğer bölgelerindeki rahatsızlıklar için bir odak teşkil ettiğini ve katarak, artrit, karaciğer hastalığı gibi durumlara neden olabileceğini öne sürdü. G.V. Bla-

ck, " A Work on Operative Dentistry" (1908) adlı eserinde, ağızda hastalık yapan ana bakterileri bulduğunu rapor etti; bunlar *Streptococcus media*, *S. buccalis*, *S. continuosum*, *Micrococcus irregularis*, *Leptothrix buccalis*, *Bacillus alba* ve *Micrococcus vaginatus* olarak sıralanıyordu. Black, insanların ağızlarında genellikle 12-14 bakteri türünün bulunduğunu ve yukarıda sayılan yedi adetinin kültüre edilebildiğini belirtiyor; geriye kalan türlerin önemli olmadığını söylüyordu. Yüzyılın başında elimizdeki bilgiler bunlarken, ilerleyen yıllarda değişik çalışmalar bilgi dağarcığımızı genişletti.

1910-1930 yılları arasında, araştırmacılar periodontal hastalıkta dört ana bakteri grubunun sorumlu olduğunu belirtiyorlardı. Bunlar amip, spiroketler, fusiformlar ve streptokoklardı. Bu dört bakteri türü üzerinde durulmasının önemli bir nedeni, o yıllarda, araştırmacıların karanlık alan mikroskoplarında bu bakterileri kolaylıkla görebilmesiydi. 1920' li yılların sonuna doğru, dört bakteri türü üzerinde yoğunlaşan düşünce zayıflamaya başladı (21). 1930 yıllardan itibaren, periodontitis patogeneğinde miks (karışık) enfeksiyonların rolü düşünölmeye başlandı. Rosebury ve arkadaşları (1950), ve MacDonald ve arkadaşları (1956), bir kaç oral bakteriden oluşan miks enfeksiyonun bulaşıcılığında bahsederek, periodontitis oluşması için kritik bakterilerin bir karışımının gerekli olduğunu vurguladılar (22,23). Bu yıllarda özellikle *Bacteroides melaninogenicus*, kronik destrüktif periodontitisin en önemli etkeni olarak tanımlandı. Seneler sonra, *B. melaninogenicus*, bu kez farklı bir adla, *Porphyromonas gingivalis* olarak tekrar önem kazandı.

Periodontal hastalık etyolojisinde, bir tek bakteri arayışı bir yandan devam ediyordu. Keyes ve Jordan (1964), sıçanlarda, periodontal hastalığın bir hayvandan diğere bulaştırılabileceğini gösterdiler (24). Periodontal hastalıklı sıçan ile sağlıklı sıçan aynı kafese konduğunda, ya da hastalıklı sıçanın ağızından alınan bakteri plağı sağlıklı sıçanın ağızına süröldüğünde, sağlıklı sıçanda hastalık gelişiyordu. Gözlenen periodontal hastalığın etkeni de tek başına *Actinomyces viscosus* idi. 1960' lı yıllarda yapılan bu basit gözleme, en azından bir hayvan türünde, periodontal hastalığın, spesifik bir bakteri ile oluşan, bulaşabilen bir enfeksiyon olduğunu belirlemiş oldu. Sıçanlarda geçerli olan bu model, insanda da geçerli olabilirdi. 1970'li yılların başında, birkaç mikrobiyolojist, periodontal hastalık nedeni bakteriler ile ilgili önemli çalışmalar yaptılar. Socransky (1970), periodontal patojenleri inceleyen araştırmacıların, anaerobik teknikleri dikkatlice ve belli bir standartta kullanmaları gerektiğini vurguladı. Socransky, öğrencisi Mike Newman ile beraber bir dizi laboratuvar çalışması gerçekleştirdi (25, 26). Erken başlayan periodontitis tanısı konmuş bir çocukta, birinci molar diş çevresindeki derincepten alınan florayı, hemen yanındaki sağlıklı premoler diştten alınan flora ile

karşılaştırdılar. Ciddi yıkım bölgelerinde, belli bir kompozisyonda, büyük oranda anaerobik, gram negatif flora bulundu. Komşu dişteki sağlıklı bölgede flora ise gram pozitif aerobik ağırlıktaydı (27). Bu gözlemler o tarihlerde çok önemli bir bulguydu; insanda, hastalıklı bölgelerin florası, sağlıklı bölgelerdekinden çok farklıydı. 1980' li yıllarda, kıyaslamalı ve uzun süreli geniş çalışmalar yapıldı. 1990' lı yılların başında, çalışmalar şu sonuçları vurguluyordu: bir insanın ağızında bulunabilecek 300-350 değişik bakteri türünden sadece bazıları periodontal hastalık yapabiliyordu. Bu patojenik bakterilerin;

- konakta kolonize olma kapasitesinde olmaları,
- konağın antibakteriyel savunma mekanizmasını aşabilmeleri,
- ve doku yıkımına neden olacak maddeleri açığa çıkartabilmeleri, hastalığın ortaya çıkmasına neden oluyordu (28). 1990' lı yılların ortalarında, periodontal hastalığa gerçekten bazı tür bakterilerin neden olduğu açığa çıkmış oldu.

1996 Dünya Periodontoloji Çalıştay çalışmalarında birkaç bakteri periodontitis nedeni olarak tanımlandı (29, 30). *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola*. Böylelikle, yüzyılın sonunda araştırmacılar periodontitisin primer nedeni olan bazı bakterileri izole edip çoğaltarak tanımlamış oldular.

Periodontal Hastalığa Yatkınlığın Rolü

Yirminci yüzyılda, periodontal hastalığın patogenezinde konak direnci hakkındaki bilgilerimizde de büyük artış oldu. Araştırmacılar uzun süre periodontal cepler üzerinde durarak, periodontal ceplerin oluşumunu incelediler. Weski, yüzyılın başında, 1920'li yıllarda, cep oluşumunu periodontal membranda oluşan iltihabi dejenerasyonu takiben epitelin proliferasyonuna bağlıyordu (31). Gottlieb 1927'de "sementopati" teorisini öne sürdü; cep oluşumunu başlatan sementteki değişimlerdi. Kök yüzeyi üzerine sement depozisyonu sürekli olsa, epitelyal ataşman apikale kayamazdı. 1940 ve 1950' li yıllarda, cep oluşumunda enflamasyonun ve bakterilerin rolü tartışılmaya başlandı. 1964'de, Glickman, yüzyılın ilk üç çeyreğinde yapılan araştırma sonuçlarını özetledi (30);

- Cep oluşumunun başlaması ve derinleşmesi için lokal iritanlar gereklidir.
- Cep oluşumunda ilk değişiklikler, epitelyal ataşmanın kök yüzeyinde apikal proliferasyonu ve altındaki gingival fibrillerin dejenerasyonudur.
- lokal iritanlar epitelyal ataşmanın proliferasyonunu stimule eder. Aynı zamanda, lokal iritasyonun neden olduğu enflamasyon, gingival fibrillerin dejenerasyonuna neden olarak, epitelin kök yüzeyinde migrasyonunu kolaylaştırır.
- Bazen, gingival fibril dejenerasyonu olmadan da, lokal iritanların stimule ettiği epitel, fibril demetlerinin arasından apikale kayabilir.

- Sistemik rahatsızlıklar cep oluşumunu başlatmamakla beraber, gingival ve periodontal fibrilleri dejenere ederek cebin derinleşmesinde rol oynayabilirler.

1970'li yıllarda, araştırmalar, cep oluşumunda hücre, enzim ve mediatörlerin rolü üzerinde yoğunlaşmaya başladı. Ivanyi ve Lehner (1970) , periodontitisli hastaların periferik lenfositlerinin, bakteri plağına karşı, sağlıklı bireylerin lenfositlerinden daha fazla reaksiyon verdiğini rapor ettiler (32). Aynı yıl, Klein ve Raits, doku kültüründe prostaglandinlerin kemik rezorpsiyonunun potent stimulatorleri olduğunu bildirdiler (33). Goodson (1972), prostaglandinlerin periodontal dokularda bulunduğunu ve hastalıkta alveoler kemik rezorpsiyonunda önemli rolü olduğunu rapor etti (34). Horton ve arkadaşları, periodontitisli hastaların periferik kanlarındaki lökositler stimüle edildiğinde, kemik rezorpsiyonuna neden olacak bir madde salgıladıklarını buldu ve o dönemde bu maddeye osteoklast aktive eden faktör adı verildi (35). 1976'da Lavine ve arkadaşları, erken başlayan periodontitis hastalarında nötrofil kemoktattik defekt olduğunu buldular (36).

1990'lı yıllarda, periodontitis patogenezinde sitokinler ve enflamatuar mediatörler konuşulmaya başlandı; bu enflamatuar mediatörler özellikle interlökin-1 alfa (IL-1 α), IL-1 beta (β) , IL-6, IL-8; tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ; ve prostaglandin E2 (PGE2) olarak gösterilmişti. Bu sitokinler ve enflamatuar mediatörler, dokudan gelen enzimlerin matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını aktive ediyorlar, bunlar da periodontal ligament ve kemiğin ekstraselüler matriksini bozuyorlardı.

Yüzyılın son on yılında ortaya çıkan önemli bir nokta da, periodontal hastalıkta risk faktörlerinin ve bu faktörlerin periodontal hastalıklardaki etkilerinin incelenmesiydi. Gerek genetik ve gerekse çevresel faktörlerin, periodontal hastalık oluşumundaki rolü önemliydi. Genetik faktörler, periodontal hastalığın oluşumunda % 50 oranında etkili olabiliyordu. IL-1 polimorfizm önemli bir örnektir. IL-1 gen ailesi polimorfiktir ve bu spesifik genotipli bireyler dört kez daha fazla IL-1 β salgılayabilirler, dolayısıyla periodontal hastalığa yirmi kez daha fazla yatkındırlar. Öte yandan, sigara içilmesi periodontal hastalık yönünden edinilmiş, çevresel faktörler açısından ciddi bir risk faktörüdür. Sigara içenlerde periodontal hastalık görülme sıklığı içmeyenlere nazaran 3 ile 6 kez daha fazladır (37). 1996 Dünya Periodontoloji Çalıştay'ında Offenbacher'ın, 1997'de Page ve arkadaşlarının sundukları raporlar doğrultusunda periodontal patogeneze hakkında şu özeti yapabiliriz(37,38):

Periodontal hastalıkta etyolojik faktör bakteri plağıdır. Bakteri plağı içerisinde yer alan bakteriler periodontal hastalık patogenezinde dokuları üç ayrı yönden etkilemektedir:

1. Sitotoksik etki: Bakterilerin metabolizma yan ürünü olarak salgıladığı ya da parçalanmasıyla açığa çıkan sitotoksik ve kemotaktik maddeler, doku üzerinde yıkıcı etki gösterirler. Bunlar amonyak, sülfidler, aminler, skatol ve organik asitlerdir.
2. Enzimatik etki: Kollejenaz, proteaz, hyalüronidaz, kondroitin sülfataz, nöroaminidaz gibi enzimler dokuyu parçalayıcı etkiye sahiptir.
3. Antijenik etki: Bakteri plağının antijenleri selüler ve humoral immun cevap doğururlar. İlerlemiş periodontal hastalıkta, gingival plazma hücreleri antijene karşı immunglobulin (Ig) üretir. Ig G üretimi sonucunda polimorf nükleer lökositlerin (PMNL) atraksiyonu ve vasküler permeabilitenin artışı gözlenir. Uyarılmış immun sistem hücreleri doku yıkımı ile sonlanan olaylar zincirinin başlamasına neden olmaktadır.

Bakteri plağının diş çevresi dokular üzerindeki bu etkileri neticesinde başlayan periodontal hastalık oluşum zincirini şu şekilde sıralamak olasıdır:

1. Periodontal ceplerde bazı bakteri türleri çoğalarak, konak için bir tehdit oluştururlar.
2. Küçük kan damarlarında vaskulit oluşur.
3. Bakteriler ve bakteri ürünleri, özellikle lipopolisakaritler (LPS), bağlantı ve cep epitelini aşarak bağ dokusu ve kan damarlarına erişirler.
4. Kan ve serumun bütün komponentleri bağ dokusuna geçer.
5. Dokuda B ve T lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar belirir.
6. LPS, monositler ve makrofajları etkileyerek, hücrelerin çok miktarda IL-1, TNF- α , PGE2 ve matriks metalloproteinaz salgılamasına sebep olur.
7. IL-1, TNF- α ve PGE2 kemik rezorpsiyonunu başlatır.
8. Matriks metalloproteinaz kollajen bağ dokusunu bozmaya başlar.
9. Bağ dokusunun haraplanması ve kemik metabolizmasının bozulması, hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Birçok biyolojik olay, hücreler arası ilişkilerle sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Hücreler arası ilişkiler, sitokinler tarafından ve membrana bağlı olan hücre yüzey moleküllerinin karşılıklı tanınması ile sağlanmaktadır. İnterlökinler, interferonlar, büyüme ve farklılaşma faktörleri, aktivatör veya inhibitör faktörler, koloni stimüle edici faktörler sitokin grubundadırlar. Aynı veya farklı hücre tiplerinin karmaşık haberleşme ağının devamlılığından sorumlu olan sitokinler proliferasyon, gelişme, hemostaz, rejenerasyon, tamir ve enflamasyon gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli rol oynarlar. Aktive olan hücreler genellikle aynı anda farklı sitokinler üretebilmekte olup bu hücrelerin çoğu uyarılma ile veya yapısal olarak spesifik reseptör ekspresyonu yaparak geniş bir sitokin yelpazesine cevap verebi-

lirler (39).

SİTOKİNLER

Sitokinler vücutta değişik hücreler tarafından sentezlenen, çok işlevli polipeptidlerdir. Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olan ve terapötik potansiyele sahip olan sitokinler, immün sistem hücrelerinin işlevlerini kontrol eden ve inflamatuvar cevabı destekleyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan kimyasal habercilerdir(9,10). Sitokine başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından lenfokin adı verilmiştir. Daha sonraları, yapay sitokine de interlökin adı verilmiştir (40). İnflamasyon, hücre büyümesi, yara iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik cevabı da içeren monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Lökositler arasındaki haberleşmeyi düzenlemede görev alarak; bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinlerin aktivasyonu hedef hücre yüzeyinde bulunan özgül reseptörlere bağlanmasına bağlıdır ve aktive olan sitokinler hücre çoğalmasını uyarırlar (41).Sitokinler hücreler üzerinde bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyalleri başlatır, bunun sonucunda yeni transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu uyararak immünolojik aktivitenin değişmesini sağlarlar (42).

Sitokinlerin aynı hedef hücrede birçok farklı etkileri vardır. Bu etkilerden bazıları aynı anda meydana gelirken, diğerleri dakikalar, saatler, günler gibi farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir. Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini etkiler; ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir. Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını da etkilerler. İki sitokin birbirine antagonistik veya destekleyici etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjistik etki gösterebilirler (43,44).

Periodontal hastalıkta meydana gelen doku yıkımında artış gösteren sitokinlerin seruma geçerek sistemik olarak da etki gösterebildiği ve periodontal tedavinin doku ve serumda sitokin düzeylerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür (8).

Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır:

1. Sitokinler doğal ve kazanılmış immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler, mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T

hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2. Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.
3. Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.
4. Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).
5. Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.
6. Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini baslatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır. Özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanıyıp bağlarlar (65-67).
7. Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe "pleiotropizm" denir. Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini de etkiler; şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir. Ayrıca sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını da etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize edebilir veya destekleyici etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.
8. Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterirler. Dissosiasyon katsayıları (Kd) 10⁻¹⁰, 10⁻¹² M arasındadır. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.
9. Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.
10. Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.
11. Sitokinler hem otokrin (salgılandığı hücreye), hem de parakrin (komşu hücreye) etkilidirler. Bazen de kan dolaşımıyla taşınıp uzak hücrelere ulaşarak endokrin özellikler gösterebilmektedirler (şekil 2.3).
12. Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler, yani büyüme faktörü gibi etki ederler (45,46).

Sitokin ve Mediatörlerin Sınıflandırılması

Sitokinler temel etkilerine göre 4 gruba ayrılırlar (43,44):

1. Viral enfeksiyona ve bakterilere karşı koruma sağlamak amacıyla inflamatuvar reaksiyonları başlatan, doğal immüniteye aracılık eden sitokinler;
 - IL-1
 - IL-6
 - NF
 - Kemokinler
 - Tip I interferonlar (IFN)
2. T lenfositlerin özel antijenleri tanınmasına yardımcı olan, lenfosit aktivasyonunu, büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen sitokinler;
 - IL-2 (T-hücresi büyüme faktörü)
 - IL-4 (IgE sentez düzenleyicisi)
 - TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü- β)
3. Antijenle uyarılmış CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından uyarılırlar ve inflamatuvar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.
 - IL-5 (Eozinofil aktivatörü)
 - IL-10 (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
 - IL-12 (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)
 - IFN- γ (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
 - Lenfotoksin (Nötrofil aktivatörü)
4. Olgunlaşmamış lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler, lökositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan sitokinler olarak adlandırılırlar.
 - IL-3 (Koloni stimüle eden faktör)
 - IL-7
 - IL-9
 - IL-11
 - C-kit-ligand
 - Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
 - Granulosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF)
 - Monosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (M-CSF)

İNERLÖKİNER;

İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-1 (IL-1), IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki farklı proteinden meydana gelir. IL1 α ve IL-1 β yaklaşık 17 kDa ağırlığında, yapısal olarak %26 oranında

benzerlikleri olan moleküllerdir (47). IL-1 α ve IL-1 β 'nın antijenik yapıları farklı olmalarına karşın, biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri benzer özelliktedir. Monositler hem IL-1 α hem de IL-1 β sentezlemelerine rağmen daha çok IL-1 α yaparlar. Buna karşılık keratinositler daha çok IL-1 β sentezini sağlarlar (48).

İnflamatuar cevabın temel belirteci olan IL-1; mikroorganizmalar, bakteriyel toksinler, kompleman faktörleri veya doku yaralanmasına cevap olarak makro-fajlar, fibroblastlar, osteoblastlar, endotel hücreleri, B hücreleri, epitel hücreleri, keratinositler, astrositler, dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri tarafından üretilirler (49). Ayrıca dolaşımdaki lökositlerin toplanmasını kolaylaştıran adezyon moleküllerinin salgılanmasını ve sonrasında kemik iliğinden lökosit ve trombositlerin dolaşıma geçmesini sağlarlar (50). İn vitro olarak yapılan hücre kültürü çalışmaları IL -1'in etkisiyle fibroblastların kollajenaz ürettiği gösterilmiştir (51). IL-1'in birbirleriyle agonist etkiye sahip IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki ana izoformu bulunur. IL-1 α baskın olarak membrana bağlı durumda iken, IL-1 β salınımı yapılan primer izoformdur. IL-1 α ve IL-1 β aminoasit düzeyinde sadece %27 oranında benzerlik göstermelerine rağmen ortak biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha fazla oranda sentezlenir ve pro-inflamatuar özellikleri daha güçlüdür (52).

IL-1 diğer sitokinlerin sentezini de artırabilir. IL-1 α , IL-1 β , monosit ve fibroblastlardan büyük miktarlarda PGE2 ve MMP salınmasını indüklemek suretiyle bağ dokusu katabolizması ve kemik rezorpsiyonunun güçlü aktivatörleri olarak görev yapar. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) konak hücre uyarımı gerekmeden IL-1 reseptörüne bağlanarak etki gösterir. IL-1Ra'nın bilinen fonksiyonu, IL-1 reseptörlerine bağlanmak suretiyle, IL-1 α ve IL-1 β 'ye bağlı olarak gerçekleşen hücre içi sinyal iletimini engellemektir (53). IL-1 aktivitesi IL-1Ra tarafından kontrol edilir. IL-1Ra düzeyi steroid, IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler tarafından baskılanır (54). IL-1 düşük yoğunlukta olduğunda CD4+ T hücresinde çoğalma, B hücresinde gelişme ve farklılaşma etkisi gösterir. IL-1, T hücrelerinden IL-2 salgılanmasını ve bu hücrelerin yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin sayısını arttırarak T hücrelerinin çoğalmasını sağlar. IL-1 eğer yüksek dozda salgılanır ise kan dolasımına girer, endokrin etki gösterir. Bu etki TNF gibi ateş, akut faz protein sentezine ve kaçeksiye yol açar. IL-1 ve TNF hipotalamusa etki ederek ateş, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadır. IL-1 hipotalamusa etkisinde, kortikotrop salgılatıcı faktörün salınmasına neden olur, bu da adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını sağlar ve steroidler de IL-1 ve TNF' nin salınımını inhibe eder. Böylece IL-1'in negatif feed-back etkisi ortaya çıkar.

IL-1, antijen sunan hücrelerin kapasitesini arttırır. IL-1 de TNF gibi koagülasyonu ve damar endoteline lökosit yapışmasını arttırır. Hem IL-1, hem de TNF os-

teoklastik aktiviteyi uyararak kemik turnoverının artmasına neden olurken; aynı zamanda osteoblastlardan alkalin fosfatın salınımını arttırırlar. IL-1 fibroblast ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu arttırıcı etki gösterir. IL-1 hücreler üzerinde daha çok koruyucu etkiye sahiptir. Bu etki kemik üzerinde dahabelirgindir. IL-1, kemik iliği hematopoetik hücrelerine etki ederek hızlı proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşmasına neden olurken aynı zamanda kemik iliği stromal hücrelerine etki ederek koloni stimüle edici faktörlerin yapılmasına neden olmaktadır. Hem IL-1, hem de TNF radyoprotektif etki göstermektedirler. IL-1 epitel hücrelerinin proliferasyonunu, tip IV kollajen ve IFN- β yapımını arttırır ve bu etkisi ile de antiviral etki gösterir. IL-1'in diğer bir önemli etkisi de Pankreas Langerhans adacıklarındaki insülin üreten α hücrelerinde toksisite meydana getirmesidir. Bu da IL-1'in tip I diyabet oluşumunda etkili olduğunu desteklemektedir (55).

IL-1, periodontal hastalığın patogenezinde; endotel hücrelerini aktive ederek bazofil, eozinofil ve nötrofillerin adezyonunu sağlamak suretiyle inflamasyon artışına (56) ve osteoklast formasyonunu ve aktivitesini artırarak kemik kaybına (57,58) neden olmaktadır. IL-1, kollajen doku üzerine etki ederek osteoklastik aktiviteyi arttırır ve böylece kemik turnoverının artmasına neden olur. Osteoblastlarda ise alkalin fosfat aktivitesini arttırır. Fibroblastların ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu sağlar. IL-1, kemik iliğinde hemopoetik hücrelere etki ederek yüksek proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşumunu sağlar, TNF ile birlikte nötrofiliye neden olur. IL-1 etkileri ile TNF etkileri büyük benzerlik gösterir (43).

Klinik inflame ve derin periodontal ceplere sahip bölgelerden alınan DOS örneklerindeki IL-1 β miktarının sağlıklı bölgelerdekine göre önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (59). İnflame dokuda saptanan total IL-1 β düzeyinin periodontal hastalığın şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiği ortaya konmuştur (60). Periodontal alandaki bakterilerin direkt ve / veya indirekt etkileri sonucu konak dokuların savunma hücrelerinin inflame dokuya göçü gerçekleşmekte ve IL-1 β ve TNF- α gibi yüksek konsantrasyonlarda proinflamatuvar sitokin üretimiyle sonuçlanmaktadır (61,62).

IL-1 β ve TNF- α periodonsiyumdaki nötrofil, lenfosit, makrofaj, epitel hücreler ve fibroblastlar gibi birçok hücre grubundan sentezlenir (79). IL-1 β ve TNF- α öncül osteoklast hücrelerinin farklılaşmasını sağlayarak osteoklastların aktivasyonunu uyarır ve dolayısıyla bağ dokusu ve alveoler kemiğin rezorpsiyonunu başlatır (58,63). Bu sitokinlerin periodonsiyumdaki doku yıkımını ve hastalığın şiddetini göstermesindeki rolleri yoğun şekilde çalışılmıştır (64,65).

İnterlökin-2 (IL-2)

IL-2, T hücresi büyüme faktörü olarak da adlandırılır. IL-2 insanlarda 133 amino asitten oluşmuştur ve 14-17 kD'luk ağırlığa sahip bir glikoproteindir. CD4+ T hücreleri başta olmak üzere CD8+ T hücrelerinden salgılanır. IL-2, IL-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. IL-2 reseptörü iki polipeptit zincirinden oluşmuştur (66).

IL-2, T hücre proliferasyonunu sağlamasına karşın bu etki istirahat halinde bulunan T hücresinde görülmez. T hücresinin IL-2'ye cevap vermesi için önce bir antijen veya mitojenle uyarılması gereklidir. Bu şekilde T hücresi G0 fazından G1 fazına girer. Bu sırada yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir. Hücre aynı zamanda IL-2 salgılar. IL-2, T lenfositlerinin hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesini sağlar. IL-2 hücreye otokrin olarak etki ederek hücrenin proliferasyonuna neden olur. IL-2 aynı zamanda T lenfositlerin sitolitik aktivitelerini de stimüle eder, T hücre hareketliliğini artırarak IFN- γ , IL-4, TNF gibi diğer bazı sitokinlerin sekresyonunu çoğaltıcı etki gösterir (66).

IL-2, NK hücrelerinin büyümesini uyarır ve onların sitolitik fonksiyonlarını artırır. Bunu lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücreleri üreterek yapar. IL-2, diğer sitokinlerle sinerjik etki göstererek doğal öldürücü (NK) hücreleri tarafından IFN- γ salgısını artırır. IL-2 insan B lenfositlerine etki ederek hem büyüme faktörü olarak hem de antikor sentezi uyarıcı olarak etki gösterir. IL-2'nin kan monositlerinin sitolitik fonksiyonlarını artırıp bu hücrelerde proliferasyon ve farklılaşmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67). T hücresinin, büyüme ve farklılaşmasındaki rolü diyabet oluşumuyla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (68). Ana kaynağı T hücreleri olan IL-2, sistemik ve periodontal hastalık varlığında, inflamatuvar aktivitede önemli bir belirleyicidir (69). B hücre aktivasyonu, makrofaj, NK hücreleri ve osteoklast aktivitesinin stimülasyonu, T hücre proliferasyonu ve kemik rezorpsiyonu gibi birçok olayda rol oynar (70). Yapılan çalışmalarda, periodontitisli hastaların sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha yüksek IL-2 seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (71).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsü tarafından transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur (48). Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri

tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksuma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir (72).

IL-1, TNF- α , PDGF, IFN- β ve sikloheksimid IL-6 gen ekspresyonunu arttırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, IL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler. Interlökin-6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve poke-weed mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü arttırır. IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjist etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu arttırıcı etki gösterir (73).

Pleotropik bir sitokin olan IL-6 geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir (gekil 2.7). Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etki gösterir. IL-6, IL-1 ve TNF- α ile sinerjist etkide bulunarak T hücrelerinin aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasında rol oynar. Sitokinler arası zengin iletişim ağı IL-6 üretimini düzenler. IL-6 karacigerde akut faz cevabın primer indükleyicilerinden biridir. IL-6 reseptörleri dinlenme durumundaki T lenfositlerde bulunurken istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmaz. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son evresine etkili olduğunu göstermektedir. B hücre aktivasyonu neticesinde de immünoglobulin üretimi gerçekleşir. IL-3 ile sinerjist etki göstererek hematopoetik kök hücrelerine de etki eder (73). IL-6 bunların yanında makrofaj, megakariosit ve osteoklastlarda farklılaşmaya yol açarken böbrek mesangial hücreleri için büyüme faktörü etkisi gösterir. Glioblastlar ya da astrositlerin IL-1 ile uyarılmaları sonucu, IL-6 m-RNA'sının ekspresyonunun indüklendiği saptanmıştır. Bu da IL-6'nın sinir hücreleri üzerinde etkili olabileceği sonucunu doğurmaktadır(74). IL-6'nın immunoregulator etkilerinden dolayı iskelet kas hücrelerine, adipositlere, hepatositlere, pankreatik hücrelere ve nöroendokrin hücrelere direkt veya indirekt etki göstererek glikoz homeostazisi üzerinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (75).

B hücre farklılaşması, B hücrelerinden Ig salınımının stimülasyonu, T hücrelerinin proliferasyonu, akut faz protein sentezinin stimülasyonu, kompleman basamaklarının aktivasyonu, öncü hücrelerden osteoklast gelişiminin stimülasyonu gibi etkileri bulunmaktadır (76,77).

Dişeti biyopsileri, sağlıklı dokulara oranla periodontal hastalıklı bölgelerde IL-6 miktarının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin incelendiği çalışmalarda ise periodontal yıkımın gözleendiği bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla IL-6'nın anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (78,79). Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin incelendiği diğer çalışmalarda ise proenf-

lamatuar sitokinlerden olan IL-6'nın, IL-1 α , IL-1 β ile beraber periodontal hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı ve periodontal hastalıklı alanların tedavisinden sonra DOS'ta önemli derecede azalma gösterdiği saptanmıştır (80,81).

İnterlökin-8 (IL-8)

Lipopolisakkarit, IL-1 veya TNF- α 'ya cevap olarak çoğunlukla makrofajlardan, ayrıca lenfositler, fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleri gibi hücrelerden de salınabilen kemoatraktan bir sitokindir (82). Periodontitis varlığında birleşim epiteli ve makrofajlarla ilişkili olarak yüksek seviyede bulunur. Periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere oranla DOS'ta daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (83). Matris metalloproteinaz aktivitesinin stimüle edilmesi yoluyla periodontal hastalıkta gözlenen kollajen yıkımıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (84).

İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10 immün ve inflammatuar yanıtın baskılanmasında önemli rol oynar (85). T hücrelerinden (Th0, Th1, Th2) , B hücrelerinden ve aktivasyon sonrası monosit ve makrofajlardan inflamasyona cevap olarak salınmaktadır. Özellikle monosit ve makrofaj fonksiyonunun baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (86). T hücrelerinin proliferasyonunu, sitokin salgılanmasını, makrofaj fonksiyonunu, IL-12 üretimini, makrofaj kaynaklı IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflammatuar sitokin üretimini, nitrik oksit ve prostaglandin sentezini, IFN- γ üretimini baskılar. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada IL-10 eksikliğinde daha fazla alveoler kemik kaybı olduğu saptanmıştır. IL-10 eksikliği olan farelerin geç başlayan spontan alveoler kemik kaybına daha duyarlı oldukları ve IL-10'un, alveoler kemik kaybı patogeneğinde konağa bağlı olan önemli bir etken olabileceği öne sürülmüştür (87,88).

İnterlökin-33 (IL-33)

IL-1 α , IL-1 β gibi sitokinleri içeren IL-1 ailesinden olan ve epitelyal, endotelyal, miyokardial hücreler, pre-adiposit ve adipositler gibi birçok hücre tarafından salınan yeni saptanmış bir sitokindir. Son zamanlardaki çalışmalar IL-33'ün obeziteyle bağlantılı inflamasyon, ateroskleroz ve metabolik anormalliklere karşı koruyucu bir rolü olduğunu göstermiştir. IL-33, Th2 üretimini indükler. Hasan ve ark.'nın çalışmasında azalmış IL-33 seviyelerinin insülin direnci ve ateroskleroz oluşum riskini artırabileceği bildirilmiştir (89,90).

Periodontal hastalık patogeneğinde IL-33, patojenik bakteri varlığında uyarıcı, kemotaktik protein ve sistemik sitokin olarak yer almaktadır. Enflamasyon varlığında dişeti fibroblast ve epitel hücrelerinin yıkımı sonucu açığa çıkan IL-33, kemotaktik olarak enflamasyon alanına mast hücrelerinin, Th1 hücrelerinin ve monositlerin göçmesine yol açar ve bunun sonucunda kemik yıkımının hızlan-

masına neden olan mast hücre yıkımını ve proenflamatuar sitokin üretimini başlatır. IL-33 proenflamatuar sitokin gibi davranmaktan çok; mast hücrelerinden proenflamatuar sitokin salınmasını tetikleyen immünregulator bir sitokin gibi davranır (91). Enflamatuar mediatörlerin ve IL- 33' ün salınması, kemik yapımı sırasında osteoblastlardan salınan osteoponektin proteinin üretimini azaltır (92,93). Böylece, IL-33' ün, periodontal hastalık sonucu oluşan proenflamatuar hücre karşısında, monositlerin farklılaşmasına yol açarak ve TNF- α 'nın ekspresyonunu artırarak kemik yıkımında rol aldığı hipotezini öne sürebiliriz. Dişetin ve epitelyum hücrelerin nekrozu sonucu IL-33 açığa çıkar ve IL-33 varlığında inflamasyon alanına göçen monositler, mast ve Th1 hücreleri mast hücre yıkımını ve proinflamatuar sitokinleri aktive ederek; osteoklastogenezini indüklerler. Ayrıca IL-33 nötrofil göçünü, nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) üretimini indükler. Osteoblast tarafından salgılanan osteoprotegrin (OPG) üretimini azaltır ve osteoklastojenik faktör olarak bilinen tirozin kinaz (TK) üretimini artırır (94).

İnterlökin-22 (IL-22)/İnterlökin-17 (IL-17)

IL-17 birçok kronik enflamatuar yanıtta aracılık eden, endotel ve epitel hücrelerinden salınan proenflamatuar bir sitokindir (95,96). IL-17'nin periodontal hastalıklardaki rolü son dönemlerde araştırılrsa da, bazı raporlarda IL-17'nin periodontal hastalık (97) , apikal periodontitis (98) gibi lokalize kronik enfeksiyonların ve diyabet gibi sistemik hastalıkların ilerleyişinde etkili olduğu belirtilmiştir (99). Yapılan çalışmalarda IL17'nin iltihabi durumlar altında kronik ve sistemik enfeksiyonları alevlendirdiği ortaya konmuştur (98,100,101).

Çoğunlukla aktive T hücrelerinden, az miktarda da nötrofillerden salınan IL-17; IL-6, IL-8 ve PGE2 üretimi için epitel, endotel ve fibroblast hücrelerini uyarır. Osteoblastlardan, RANKL sentezini indüklediği, TNF- α ile benzer özellik göstererek osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonunu etkilediği, makrofajlarda pro-inflamatuar sitokin sentezini artırdığı ve in vitro olarak IL-6'nın sentezinde TNF- α ile sinerjik etkili olduğu bildirilmiştir. Periodontal sağlıklı bölgelerde, hastalıklı bölgelere oranla daha düşük seviyede saptanmıştır. Periodontal hastalığın etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada tükrük IFN- γ ve IFN- γ /IL-22 seviyelerinin birbirinden bağımsız olarak periodontal yıkımla ilişkili olduğu saptanmıştır (102).

Yayınlanan in-vitro çalışmada, insanlarda görülen tip 1 diyabetteki IL-17' nin rolü, diyabetik hastalardaki monositlerden salınan IL- 1 ve IL- 6'nın T hücrelerinden salınan IL-17' nin üretimini indüklemesiyle indirekt olarak ilişkilendirilmiştir; fakat bu sonuç yeni teşhis edilen diyabetik hastalarda değil de; uzun süreli diyabet tanısı olan hastalarla ilişkilendirilmiştir (103). Ayrıca yapılan diğer çalış-

mada tip 1 diyabetli hastalarda IL22' nin IL-17 ile pozitif korelasyon göstererek arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmayla Th 22'nin blokajının tip 1 diyabetin patogenezini belirlemede klinik yarar sağlayabileceği gösterilmiştir (104).

Shamin ve ark.' nın otoimmün diyabetik farelerde ve tip 1 diyabetli hastalarda kontrol grubu oluşturarak doğal öldürücü T hücrelerini (NKT) analiz ettikleri çalışmada, proenflamatuar sitokin IL-17' nin üretiminden sorumlu olan NKT(17) hücrelerinin her2 deney grubunun pankreas ve salgı bezlerinde daha yüksek frekansta buldukları belirtilmiş ve böylece bu hücrelerin NKT(17) diyabetin gelişiminde rol alabileceği görüşü ortaya konmuştur (105). Bu çalışmanın sonuçları Simoni ve ark.' nın diyabetik farelerde yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir (106).

İnterferon-gamma (IFN- γ)

Makrofaj aktivasyonunda en önemli sitokin olan IFN- γ doğal ve kazanılmış hücre aracılı immünitede kritik role sahiptir ve CD4+T hücreleri, CD8+T hücreleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır. IFN- γ , T lenfositleri ve NK hücreleri aracılığıyla makrofajları aktive ederek mikropların fagositoz yoluyla öldürülmesini desteklemektedir. Antijen sunucu hücrelerde (ASH) e γ uyarıcı ve sınıf I, sınıf II MHC moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. Naif CD4+T hücrelerden yardımcı T hücre 1 (Th1) hücre alt grubunun farklılaşmasını destekleyerek, yardımcı T hücre 2 (Th2) hücre çoğalmasını inhibe edici yönde etki gösterir. IFN- γ nötrofilleri aktive eder ve NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini uyarır. IFN- γ ana hatlarıyla makrofaj aracılı inflamatuvar reaksiyonları desteklerken Ig E bağımlı eozinofillerce zengin reaksiyonları baskılamaktadır (107). Ayrıca IFN- γ ' nın adacık hücrelerindeki Fas ekspresyonunu artırarak Fas Ligand (fasL) eksprese eden CD4+T ve CD8+T hücreleri tarafından apoptoz yoluyla pankreastaki β hücrelerinin haraplanmasında ve böylece tip 1 diyabet gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (108).

Otoimmün diyabetin görüldüğü hayvan modellerinde IFN- γ üreten Th1 hücreleri pankreatik β hücrelerinin yıkımında anahtar rol oynamaktadır ve IL-1 ailesinden olan Th17'nin, Th1 hücrelerine dönüşerek IFN- γ salınımını arttırdığı gösterilmiştir (109).

Yapılan birçok çalışmada tükürük, DOS ve dişeti dokusu örneklerinde bulunan IFN γ /IL-17 ve/veya IFN- γ /IL-22 seviyelerinin birbirinden bağımsız olarak periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir; fakat bu immünoregülatör faktörlerin tükürük örneklerindeki seviyeleri ve periodontal hastalığın klinik parametreleriyle ilişkisi hakkındaki bilgiler yine de çok sınırlıdır (110-120) .

Tumor Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

TNF, konak hücrelerin gram negatif bakterilere karşı esas mediatörüdür. Diğer infeksiyöz organizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF' nin hücresel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktif NK hücreleri ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgılar. İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 Kd' dir. iki çeşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- α (Kaşektin) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- α' (Lenfotoksin) dir (43).

TNF- α' nın Etkileri

TNF- α' nın oldukça zengin ve çeşitli biyolojik etkileri vardır. Bu etkiler kaşeksi, endotoksik şok, inflamasyon, dokunun yeniden şekillenmesi, infeksiyon ve immünite, sitotoksitedir.

1. TNF- α' nın yapımındaki inatçı artışla kaşeksinin görüldüğü bilinmektedir. Adipositler ve iskelet kası hücrelerinin TNF- α ile inkübasyonundan sonra katabolizmanın, lipolizin ve glikojenolizisin arttığı gösterilmiştir. TNF- α tüm vücudun enerji tüketimini, lipolizi ve protein döngüsünü artırırken, diğer yandan da iştahsızlık ve anemi yaparak total vücut kitlesinin kaybına yol açar. Kaşektik olan kanserli hastalarda, kalp yetersizliği, AIDS ve parazitik infeksiyonu olan hastalarda serum TNF- α düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir.
2. TNF- α' nın akut sistemik salınımının septik şok patogeneğinde önemli rol oynadığı savunulmaktadır. TNF- α' nın salınımı, ateş, kusma, kas ve baş ağrısıyla korelasyon göstermektedir. Monoklonal anti TNF- α antikorları letal etki gösteren endotoksin injeksiyonlarından sonra farelere verildiğinde bu etki azalmaktadır. TNF- α' nın yüksek serum düzeyleri, meningokok infeksiyonunda, serebral malaryada ve Gram (-) purpura fulminansda mortalite artışı ile ilişkilidir (121).
3. TNF- α , monosit ve nötrofiller için kemotaktik bir ajandır. Fagositozu, endotele yapışmayı, süperoksit türevlerinin salınımını ve insan endotel doku kültürlerinde prokoagulan aktiviteyi uyarmaktadır. TNF- α ile birlikte yapı olarak farklı ancak benzer biyolojik aktivitelere sahip 17 kDa moleküler ağırlığında başka bir sitokin olan IL-1 de, endotel hücrelerinden, bu hücrelere yeni fonksiyonlar kazandıran proteinlerin salınımına yol açmaktadır. İn vivo olarak bu sitokinler, endotel yüzeyinde fibrinojen ve trombin gibi endotel hücre kontraksiyonuna yol açan ajanların salınımında öncülük yaparak koagülasyonu başlatmaktadır. TNF- α , prostasiklin (PGI2) ve endotel kaynaklı damar genişletici faktör (EDRF) sentezini stimüle etmektedir. Böylece

erken dönemde vazodilatasyondan ve lökositlerin damarda birikmesinden sorumludur (110).

TNF- α direkt olarak endotelde zedelenme yapmaz. Endoteli lökositlerin zedeleyici etkisine karşı duyarlı kılar. TNF- α endotel hücrelerinde intrasellüler adezyon molekülleri (ICAMs) ve endotel lökosit adezyon molekülleri (ELAM-1) sentez ve salınımını da artırmaktadır. ELAM-1, 110 kDa moleküler ağırlığında nötrofil ve monositleri bağlayan endotel hücre yüzeyinde bulunan glikoproteindir. TNF- α aynı zamanda IL-8 denilen düşük molekül ağırlıklı sitokinin sentez ve salınımına da neden olmaktadır. IL-8, nötrofil hareketlerini, kemotaksisi ve degranulasyonu uyarılmaktadır. TNF- α kemotaktik protein (MCP-1) denilen bir proteinin endotel hücrelerinden salınımına yol açar. MCP-1, inflamatuvar dokuda lenfosit ve monositlerin yapışmasından sorumludur. TNF- α , IL-1 ve IFN- γ ile benzer etkiler gösterir.

MHC antijenlerinin endotel hücrelerinden açığa çıkması, bu hücreleri duyarlılaşmış T hücreleri için antijen sunucu veya hedef hücre haline getirmektedir. TNF- α serum düzeyi ve lokal artışı, romatoid artrit, renal allogreft rejeksiyonu ve Graft Versus hastalığı gibi durumlarda gözlenmektedir (122).

4. Dokuların yeniden şekillenmesinde TNF- α 'nın etkisi olduğu bildirilmiştir. TNF- α ve TNF- β kırıkta ve kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynar. TNF- α proteoglikan sentezini inhibe eder. Proteoglikan kaybı bazı eklem hastalıklarında kendini kırıkta fonksiyonlarının bozulmasıyla gösterir. TNF- α , fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu direkt olarak uyararak sağlam ve inflamatuvar dokuların yeniden şekillenmesinde büyüme faktörü etkisi yapar. TNF- α ayrıca aynı görevi yapan sitokinlerin de salınımını uyarır. TNF- α , epidermal büyüme faktörünün mitojenik etkisini ve bu faktöre duyarlı hücre yüzey reseptörlerini artırmaktadır. TNF- α neoanjiogenezis için promotör görevi yapmaktadır (121).
5. TNF- α fagositozu aktive eder. Sonuçta nötrofillerin süperoksit anyon üretimini ve degranulasyonunu dolayısı ile mikrop öldürücü etkilerini artırır. İn vitro olarak TNF- α 'nın anti-sistozomal, antibakteriyel ve anti-viral etkileri vardır. T-lenfositlerde hücre aktivasyonuna yol açar ve IL-2 bağımlı T hücrelerinin proliferasyonunu artırır. Ayrıca IL-1, IL-6, INF- γ , TGF (trasforme edici büyüme faktörü), GM-CSF (granülosit monosit koloni stimüle edici faktörü) ve PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) gibi sitokinlerin yapımını artırır. Bazı çalışmalarda TNF- α 'nın kronik B hücre malignansilerinde otokrin bir büyüme faktörü etkisi yaptığı gösterilmiştir (121).
6. TNF- α , apoptozise ve nekrotik hücre lizisine yol açmaktadır. Bazı kanser hücreleri TNF- α 'nın sitotoksik etkisine duyarlı iken bazıları tamamen

duyarsızdır (121). TNF- α 'nın santral inflamatuvar sitokinlerden olduğu ve diyabetik hastalarda konsantrasyonlarının artmasının komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. İnterlökin-6, TNF- α , fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (122,123).

Periodontal alandaki bakterilerin direkt ve/veya indirekt etkileri sonucu konak dokuların savunma hücrelerinin inflame dokuya göçü gerçekleşmekte ve bu durum IL-1 β ve TNF α gibi yüksek konsantrasyonlarda proinflamatuvar sitokin üretimiyle sonuçlanmaktadır (61,62). IL-1 β ve TNF- α öncül osteoklast hücrelerinin farklılaşmasını sağlayarak osteoklastların aktivasyonunu uyarır ve dolayısıyla bağ dokusu ve alveoler kemiğin rezorpsiyonunu başlatır (58,63). Ayrıca, IL-1 β ve TNF- α kemik yıkımı sürecinde sinerjistik etki gösterirler. Bu sitokinlerin periodonsiyumdaki doku yıkımını ve hastalığın şiddetini göstermesindeki rolleri yoğun biçimde çalışılmıştır (64,65).

KAYNAKLAR

1. Armilgate GC. Development of a classification of system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4(1):1-6.
2. Lai H, Lo M-T, Wang T-T, Chen TH-T, Wu GH-M. A community based epidemiological study of periodontal disease in Keelung, Taiwan: a model from Keelung community based integrated screening programme. *J Clin Periodontol* 2007;34:851-859.
3. Fox CH New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent*; 1992;2:5-11.
4. Fox CH, Jette AM, McGuire SM, Feldman HA, Douglass CW. Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol* 1994;65:676-684.
5. Kelly M, Steele J, Nuttall N et al. The condition of supporting structures. In: Walker A, Cooper I (eds) Adult dental health survey: oral health in the United Kingdom 1998. The Stationery Office, London, 2000 pp 123-146.
6. Yucel- Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013; Aug 5;15.
7. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996; 1: 821-878.
8. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 2006;18:27-29.
9. Nishimura M, Obayashi H, Mizuta I. TNF, TNF receptor type1, and allograft inflammatory factor-1 gene polymorphisms in Japanese patients with type 1 diabetes. *Hum Immunol*. 2003;64:302-309.
10. Tret'iak EB, Syroedova ON, Neuhaus O, Andreeva AV, Antsiferov MB, et al. Cytokines and their role in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Vestn Oftalmol*. 2010; 126(6):53-7.
11. Cao Z., Li C., Zhu G. (2006). MMP-1 promoter gene polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis in a Chinese population, *Tissue Antigens*, 68: 38-43.
12. Creemers E.E., Cleutjens J.P., Smits J.F., Daemen M.J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure, *Circ Res*. 2001;89: 201-210.
13. Kang B.Y., Choi Y.K., Choi W.H., Kim K.T., Choi S.S., Kim K., Ha N.J. Two polymorphisms of interleukin-4 gene in Korean adult periodontitis, *Arch Pharm Res*. 2003;26: 482-486.
14. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol*. 1995;15:169-175.
15. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000.2005;38:135-187.
16. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:32-38.

17. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13:418-430.
18. Kornman K.S. The Pathogenesis of periodontal diseases. An overview. Fundamentals of periodontics 2nd Edition 1996; Quintessence Publishing USA:3-7.
19. Miller, W.D. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891;33:689-713.
20. Black, G.V. A work on Operative Dentistry. Medico-Dental Publishing Co., 1908,Chicago, IL.
21. Williams, C. R. And Paquette, D.W. Understanding the Pathogenesis of Periodontitis: A Century of Discovery. *Journal of the International Academy of Periodontology* 2000; 2/3:59-63.
22. Rosebury, T., Clarke, A.R., Engel, S.G. and Tergis, F. Studies of fusospirochetel infection I. Pathogenicity for guinea pigs of individual and combined culture of spirochetes and other anaerobic bacteria derived from the human mouth. *Journal of Infectious Disease* 1950; 87:217-225.
23. MacDonald, J.B., Sutton, R.M., Knoll, M.L., Modlener, E.M. and Grainger, R.M. The pathogenic components of an experimental mixed infection. *Journal of Infectious Diseases* 1956;98:15-20.
24. Keyes, P.H. and Jordan, H.V. Periodontal lesions in the Syrian hamster III. Findings related to an infectious and transmissible component. *Archives of Oral Biology* 1964; 9:377-400.
25. Socransky, S.S. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *Journal of Dental Research* 1970; 49:203-222.
26. Newman, M.G., Williams, R.C., Crawford, A., Mangianello, A. And Socransky, S.S. Predominant cultivable microbiota of periodontitis and periodontosis III. Periodontosis. *Journal of Dental Research* 1973; 52:290.
27. Newman, M.G., Socransky, S.S., Savitt, E.D., Propas, D.A. and Crawford, A. Studies of the microbiology of periodontosis. *Journal of Periodontology* 1976;47:373-379.
28. Schenkein, H. The pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontology* 1999;72:457-470.
29. Zambon, J.J. Periodontal disease: Microbial factors. *Annals of Periodontology* 1996;1:879-925.
30. Darveau, R.L., Tanner, A. and Page, R.C. The Microbial Challenge in Periodontitis. *Periodontology* 2000. 1997;14:12-32.
31. Weski, O. Chronic marginal inflammation of the alveolar process with special regard to alveolar pyorrhea. *Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde* 1921;37:3-10.
32. Ivanyi, L. And Lehner, T. Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. *Archives of Oral Biology* 1970; 15:1089-1096.
33. Klein, D.C. and Raisz, L.G. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970; 86:1436-1440.
34. Goodson, J.M. Prostaglandins: potential mediators of periodontal disease. *Journal of Dental Research* 1972; 51:375.
35. Horton, J.E., Raitz, L.G., Simmons, H.A., Oppenheim, J.J. and Mergenhagen, S.E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 1972; 177:793-795.
36. Lavine, W., Stolman, J., Maderazo, E., Ward, P. and Cohen, R. Defective neutrophil chemotaxis in patients with early onset periodontitis. *Journal of Dental Research* 1976;55:212.
37. Page, R.C. and Schroeder, H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation* 1976;33:235-249.
38. Page, R.C., Offenbacher, S., Schroder, H.E., et all. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 1997;14:216-248.
39. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:248-266.
40. Önder F, Keskin E., İnterlöklinlerin biyolojik etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi. 2006;9(1): 127-138.
41. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricant W, Casamitjana R. The TNF-beta gene Nco I polymorphism is not associated with hypertriglyceridemia or insulin resistance in lean and obese subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236:829-832.
42. Mak TW, Saunders M. The immune response: *Basic and Clinical Principles.* St. Louis Academic

- Press, 2005.
43. Fridman WH, Michon J. Pathophysiology of cytokines. *Leuk Res.* 1990;14:675- 677.
 44. Oppenheim JJ, Neta R. Pathophysiological roles of cytokines in development, immunity, and inflammation. *FASEB J.* 1994;8:158-162.
 45. Güner Ğ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 1997;17, 65-74.
 46. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Immunology*, Fourth Edition, WH Freeman and Company, New York, 2000;303-327.
 47. Tokgöz G. Sitokinler, *Klinik İmmünoloji*, Antıp A.S. Yayınları, Ankara, 1997;85-100
 48. Türken M. Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalıklarının Patogenezinde D Vitamini Eksikliğinin Rolünün Araştırılması.2011
 49. Oppenheim JJ RF, Faltneyk CR. . Interleukins & Interferons. In Stites DP, Stobo JD, Wells JV, editors. *Basic&Clinical Immunology*. Sixth Edition. Beirut. 1987: 82-7.
 50. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6:1-8.
 51. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997;14:112-143.
 52. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol.* 1993;64:416-431.
 53. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993; 16: 329-334.
 54. Czuszak CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH. Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 1996;23:635-640.
 55. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 1998;18, 77-84.
 56. Bochner BS, Luscinskas FW, Gimbrone MA, Jr., et al. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. *J Exp Med.* 1991;173:1553-1557.
 57. Van der Zee E, Everts V, Beertsen W. Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 1997;24:297-305.
 58. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003;74:391-401.
 59. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70:1457-1463.
 60. Hou LT, Liu CM, Liu BY, et al. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2003;38:247-254.
 61. Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000.* 2010; 52: 163-206.
 62. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 60-84.
 63. Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR, Roodman GD. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1989; 4: 113-118.
 64. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 294-315.
 65. Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka K, Ito K. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J Periodontol.* 2006;77: 856-864.
 66. Reddy J, Chastagner P, Fiette L, Liu X, Thèze J. IL-2-induced tumor necrosis factor (TNF)-beta

- expression: Further analysis in the IL-2 knockout model, and comparison with TNF-alpha, lymphotoxin-beta, TNFR1 and TNFR2 modulation, *International Immunology*. 2001;3(2), 136-147.
67. Panelli MC, Wang E, Phan G, Puhlmann M. Gene-expression profiling of the response of peripheral blood mononuclear cells and melanoma metastases to systemic IL-2 administration, *Genome Biology*. 2001; 3(7), 25-35.
 68. Encinas JA, Wicker LS, Peterson LB (1999). QTL influencing autoimmune diabetes and encephalomyelitis map to a 0.15-cM region containing IL2, *Nature Genetics.*, 21(2), 158-60.
 69. Scarel-Caminaga RM, Trevisatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29:587-591.
 70. Ries WL, Seeds MC, Key LL. Interleukin-2 stimulates osteoclastic activity: increased acid production and radioactive calcium release. *J Periodontal Res*. 1989;24:242-246.
 71. McFarlane CG, Meikle MC. Interleukin-2, interleukin-2 receptor and interleukin-4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1991;26:402-408. 93.
 - Kishimoto T., The biology of interleukin-6. *Blood*; 74:1-10, (1989).
 72. Barath P. Fishbein M.C.,Cao J: Tumor necrosis factor gene expression in human vascular intimal smooth muscle cells detected by in situ hybridization. *Am. J. Pathol*.1990; 137:503-9.
 73. Ogawa M (1993). Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells, *Blood.*,81, 2844-2853.
 74. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: From basic science to medicine, *Arthritis Research*.2002;4, 233-242.
 75. Diab A, Zhu J. High IL-6 and low IL-10 in the central nervous system are associated with protracted relapsing EAE in DA rats, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1997;56(6), 641-50.
 76. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: The good, the bad, or the indifferent, *Diabetes*. 2005;54, 114-24.
 77. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71:1756-1760.
 78. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34:235-249.
 79. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*. 2003;30:145-153.
 80. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, et al:Effects of scaling and root planning on the amounts of interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1beta in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontal Res*. 2004;39:158-167.
 81. Marcaccini, A. M. Et al.. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *Journal of Periodontology*. 2009; 80, 594-602.
 82. Fitzgerald JE, Kreutzer DL. Localization of interleukin-8 in human gingival tissues. *Oral Microbiol Immunol*. 1995;10:297-303.
 83. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1995;66:852-859.
 84. Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005;32:369-374.
 85. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991;147:3815-3822.
 86. de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE. Interleukin-10. *Curr Opin Immunol*. 1992;4:314-320.
 87. Al-Rasheed A, Scheerens H, Rennick DM, Fletcher HM, Tatakis DN. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. *J Dent Res*. 2003;82:632-635.

88. Al-Rasheed A, Scheerens H, Srivastava AK, Rennick DM, Tatakis DN. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset. *J Periodontol Res.* 2004;39:194-198.
89. M. C. Horowitz and J. A. Lorenzo, B lymphocytes and the skeleton, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007;vol. 11,17, pp. 82-93.
90. F. Elefteriou, Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2008;vol. 473, no. 2, pp. ;231-236.
91. Schmitz J, Owyang A, Oldham E et al. IL- 33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2- associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479-490.
92. Sağlam H. Diyabet ve enfeksiyonlar, *Güncel Pediatri* 2004;2:44-52.131.
93. S. Saidi, F. Bouri, P. Lencel et al., IL-33 is expressed in human osteoblasts, but has no direct effect on bone remodeling, *Cytokine*,2011; vol. 53, no. 3, pp. 347-354.
94. da Luz FA, Oliveira AP, Borges D, Brígido PC, Silva MJ. The physiopathological role of IL-33: new highlights in bone biology and a proposed role in periodontal disease. 2014;2014:342410.
95. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 effector cytokines in inflammation. *Immunity.* 2008;28:454-467.
96. Queiroz-Junior CM, Silva MJ, Corrêa JD, Madeira MF, Garlet TP, Garlet GP, Cunha FQ, Teixeira MM, da Silva TA (2010) A controversial role for IL-12 in immune response and bone resorption at apical periodontal sites. *Clin Dev Immunol* 2010;327-417.
97. Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89:943-947.
98. Marçal JR, Samuel RO, Fernandes D, de AraujoMS,NapimogaMH, Pereira SA, Clemente-Napimoga JT, Alves PM,Mattar R, Rodrigues V Jr, Rodrigues DB. Thelper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas. *J Endod.* 2010; 36:995-999.
99. Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol.* 2007;78:1083-1093.
100. Silva JA, Ferrucci DL, Peroni LA, Abrahão PG, Salamene AF, Rossa-Junior C, Carvalho HF, Stach-Machado DR. Sequential IL-23 and IL-17 and increased Mmp8 and Mmp14 expression characterize the progression of an experimental model of periodontal disease in type 1 diabetes. *J Cell Physiol.* 2012;227:2441-2450.
101. Bian Z, Guo Y, Ha B, Zen K, Liu Y. Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions. *J Immunol.* 2012;15:844-853.
102. D.M. Isaza-Guzma ´n, N. Cardona-Ve ´lez, D.E. Gaviria-Correa, M.C. Martı ´nezPabo ´n, M.C. Castan ˜o-Granada, S.I. Tobo ´n-Arroyave. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology.*2015;60:91-99.
103. Bradshaw, E. M., K. Raddassi, W. Elyaman, T. Orban, P. A. Gottlieb, S. C. Kent, and D. A. Hafler. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete proinflammatory cytokines inducing Th17 cells. *J. Immunol.* 2009;183: 4432-4439.
104. X. Xinyu, Z. Shuai, F.Yang ,Increased Th22 cells are independently associated ith Th17 cells in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;46(1):90-8.
105. Li S,Joseph C, Becourt C, Klibi J, Luce S, Dubois- Laforque, Larger E, Boitard C, Benlagha K. Potential role of IL-17-producing iNKT cells in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014 30;9(4).
106. Simoni Y, Gautron AS, Beaudoin L, Bui LC, Michel ML, et al.. NOD mice contain an elevated frequency of Inkt17 cell that exacerbate diabetes. *Eur J Immunol.* 2011;41: 3574-3585.
107. Cytokines. Ğçinde Abbas, AK, Lichtman AH editör. *Cellular and Molecular Immunology.* Elsevier Saunders; 2005. pp. 243-274.
108. Dotta F, Fondelli C, Falorni A. Can NK cells be a therapeutic target in human type 1 diabetes? *Eur J Immunol* 2008;38(11):2961-3.
109. Lee, Y. K., R. Mukasa, R. D. Hatton, and C. T. Weaver. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2009;21: 274-280.

110. Bickel M, Axtelius B, Solioz C, Attström R. Cytokine gene expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28(9):840–7. 15.
111. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Júnior WM, Rossi MA, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24(1):1–6.
112. Dutzan N, Rivas C, Garcá-Sesnich J, Henriquez L, Rivera O, Dezerega A, et al. Levels of interleukin-21 in patients with untreated chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82(10):1483–9. 17.
113. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M, Behfarnia P, Shahabuei M, Rafiee L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodontol Res* 2012;47(4): 525–31. 18.
114. Dutzan N, Vernal R, Vaque JP, Garcá-Sesnich J, Hernandez M, Abusleme L, et al. Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2012;83(7): 948–54.
115. Kato-Kogoe N, Nishioka T, Kawabe M, Kataoka F, Yamanegi K, Yamada N, et al. The promotional effect of IL-22 on mineralization activity of periodontal ligament cells. *Cytokine* 2012;59(1):41–8. 20.
116. Navarrete M, Garcá J, Dutzan N, Henriquez L, Puente J, Carvajal P, Hernandez M, et al. Interferon-gamma, interleukins-6 and -4, and factor XIII-A as indirect markers of the classical and alternative macrophage activation pathways in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2014;85(5):751–60.
117. Papathanasiou E, Teles F, Griffin T, Arguello E, Finkelman M, Hanley J, et al. Gingival crevicular fluid levels of interferon- gamma, but not interleukin-4 or -33 or thymic stromal lymphopoietin, are increased in inflamed sites in patients with periodontal disease. *J Periodontol Res* 2014;49(1):55–61. 22.
118. Napimoga MH, Nunes LH, Maciel AA, Demasi AP, Benatti BB, Santos VR, et al. Possible involvement of IL-21 and IL-10 on salivary IgA levels in chronic periodontitis subjects. *Scand J Immunol* 2011;74(6):596–602. 23.
119. Özçaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2011;46(5):592–8.
120. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis* 2014;20(2):171–7.
121. Camussi G., Albano E., Tetta C., Bussolino F., The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur. J. Biochem.* 1991;202:3-14.
122. Buyan N., Bidcci A., Özkaya O., Ortac E., Bakkaloglu S., Gonca S., Peru H., Söylemezoglu O., Cinaz P., Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology.* 2006;11:192-196.
123. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12(6):962-71.
124. Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003 ;149(4):331-5.