



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة لبعض المؤشرات المناعية والعوامل المؤثرة في المرضى المصابين بالتهاب اللثة

رسالة مقدمة الى

مجلس عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل الطالبة

ضحى عدنان نعمة عبد الرضا البيضاني

بكالوريوس علوم الحياة 2014-2015 / جامعة ديالى

بإشراف

أ. د. عباس عبود فرحان

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿هُوَ الَّذِي بَعَثَ فِي الْأُمِّيِّينَ رَسُولًا

مِنْهُمْ يَتْلُو عَلَيْهِمْ آيَاتِهِ وَيُزَكِّيهِمْ وَيُعَلِّمُهُمُ الْكِتَابَ

وَالْحِكْمَةَ وَإِنْ كَانُوا مِنْ قَبْلُ لَفِي

ضَلَالٍ مُبِينٍ﴾

صدق الله العظيم

الإهداء

إلى صاحب السيرة العطرة والفكر المستتير، الى من شجعتني على
المثابرة طوال عمري، إلى الرجل الأبرز في حياتي (والدي العزيز)
اطال الله في عمره

إلى بسمّة الحياة وسرّ الوجود ، إلى من كان دعاؤها سر نجاحي ،
وحنانها بلسم جراحي ، إلى أغلى الحبايب (والدتي الحبيبة)
إلى رفيق دربي ، الذي بدونهِ الحياة لا تعني شيئاً ، معه أكون أنا ،
وبدونهِ أكون مثل أي شيء ... (زوجي)

إلى من بذلوا جهداً في مساعدتي وكانوا خير سندٍ (أختي العزيزة و
زوجها)
إلى كل من ساهم ولو بحرف في حياتي الدراسية.....

إلى كلّ من أضاء بعلمه عقل غيره ... أو هدى بالجواب الصحيح حيرة
سائليه ، فأظهر بسماحته تواضع العلماء..... وبرحابته سماحة العارفين
أستاذيّ (أ.د.عباس عبود فرحان)

الباحثة

الشكر والتقدير

الحمد لله الذي الهمني فكراً ، وأسأله (سبحانه) أن يجعل من نطقي له ذكراً ، وأن أعبده ولا أعصي له أمراً ، والصلاة والسلام على الرسول الكريم صاحب الخلق العظيم سيدنا و قدوتنا محمد (صلى الله عليه واله وصحبه وسلم) .
أتقدم بعظيم الشكر والعرفان الى من أشرف على رسالتي الاستاذ الدكتور (عباس عبود فرحان) ، لاقتراحه موضوع البحث ، وادعوا من الله أن يحفظه ذخراً للعلم ويجزيه الله عني خير الجزاء..

يطيب لي ، وأنا انهي كتابة رسالتي أن أتقدم بخالص الشكر والامتنان وفيض من الاحترام والتقدير إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى ممثلة الاستاذ المساعد الدكتور (غالب ادريس عطية)، ورئيسة قسم علوم الحياة ممثلة بالأستاذ المساعد الدكتورة (ذكرى عطا ابراهيم) والكادر التدريسي في قسم علوم الحياة وبالأخص الاستاذ الدكتور (وسام داوود مالك) و الاستاذ الدكتورة (نغم ياسين كاظم) والعاملين في مركز طب الاسنان التخصصي الثاني ممثلة بمديرها الدكتور (مشتاق طالب) و الاختصاصية طب الاسنان الدكتورة (سراب حسين) و الدكتورة (هبة عباس) والاستاذ (غسان عبد الله) و الاستاذ (سرمد علوان) لتقديم المساعدة في جمع نماذج الدم من المرضى والاصحاء المراجعين في مركز طب الاسنان التخصصي الثاني (بعقوبة) ، كما أقدم شكري إلى العاملين في المركز الدولي للبحوث والتطوير (بغداد) وبالأخص (د. علي عبد الحسين مهدي) لما قدمه لي من مساعدة في تحليل عينات البحث... ومن الله التوفيق .

الباحثة

الخلاصة

تم اجراء هذه الدراسة في مركز طب الاسنان التخصصي الثاني (بعقوبة) والتي استمرت من بداية ايلول 2020 الى نهاية كانون الثاني 2021 ، هدفت الدراسة الى التحري عن بعض المعايير المناعية لدى المرضى المصابين بأمراض اللثة في مدينة بعقوبة / محافظة ديالى ، من هذه المعايير عامل النخر الورمي الفا TNF- α و البين ابيضاضي 10 و 23 (IL-10 , IL-23) باستخدام تقنية الاليزا و الكلوبيولينات المناعية IgG، IgM و عوامل المتمم C3 ، C4 باستخدام طريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد فضلاً عن ذلك استخدام فحص اللاتكس في دراسة موجبية اختبار بروتين سي التفاعلي CRP.

تم جمع 60 عينة دم من مرضى مصابين بأمراض اللثة (التهاب اللثة والتهاب دواعم السن) بعد تشخيصهم من قبل طبيب الاسنان الاخصائي في مركز الاسنان التخصصي ، وقد كان عدد الذكور 27 وبنسبة 45.0 % وعدد الاناث 33 و بنسبة 55.0 % ، وكذلك شملت الدراسة 30 فرداً من الاصحاء ظاهرياً اعتبرت كمجموعة سيطرة 8 ذكور و بنسبة 26.7 % و 22 اناث وبنسبة 73.3 % .

اظهرت نتائج الدراسة الحالية علاقة امراض اللثة مع جنس المرضى كانت بنسبة 45.0 % للذكور و بنسبة 55.0 % للإناث و ، اذ لوحظ ان نسبة الاصابة لدى الاناث مرتفعة مقارنة في الذكور ارتفاعاً غير معنوياً . اما علاقتها بالفئات العمرية ، وضحت النتائج ان اعلى نسبة اصابة ضمن الفئة العمرية من 30-39 سنة وبنسبة 36.7 % واقلها ضمن الفئة من 50-59 سنة وبنسبة 3.3 % ، مع وجود فروق غير معنوية بين مجموعتي الدراسة . و مع عامل التدخين ، وجد ان نسبة اصابة المرضى المدخنين 51.7 % اعلى من غير المدخنين 48.3 % و بفروق غير معنوية ($P>0.05$). وجد ايضاً ان علاقة عامل الحشوات Amalgam restoration or fillings مع أمراض اللثة علاقة غير معنوية مقارنةً بين المرضى الذين لديهم حشوات 51.7 % من عدمه 48.3 % .

أظهرت النتائج ان نوع التهاب اللثة المزمن Chronic gingivitis كان اعلى نسبة انتشار لدى المرضى 51.7 % واقلها النوع الحاد Acute gingivitis بنسبة 8.3 % وبوجود فروق معنوية عالية جداً بين انواع الاصابة.

أشارت نتائج الدراسة المناعية فيما يخص موجبية بروتين سي التفاعلي CRP في المرضى المصابين بأمراض اللثة بنسبة 68.3 % و سالبها الاختبار 31.7 % ، اما في مجموعة الاصحاء

فكانت (16.7% و 83.3%) على التوالي ، و وجد ايضاً ان هناك ارتفاعاً معنوياً عالياً في مستوى CRP في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء .

بينت الدراسة مستويات بروتينات المتمم C3 و C4 ، ان مستوى C3 للمرضى ($208.78 \pm$ mg/dl (55.40 قد ازداد زيادة معنوية عالية جداً مقارنة بمجموعة الاصحاء ($138.67 \pm$ mg/dl (39.69 ، كذلك لوحظ وجود فروق معنوية عالية في مستوى المتمم C4 بين مجموعة المرضى (10.80 ± 43.65) mg/dl والاصحاء (9.81 ± 30.03) mg/dl .

لوحظ من نتائج الدراسة ان مستوى الضد المناعي IgM للمرضى (42.83 ± 228.37) mg/dl قد ارتفع ارتفاعاً معنوياً عالياً جداً مقارنة بمجموعة الاصحاء (13.86 ± 147.33) mg/dl ، كذلك سجلت مستويات IgG زيادة معنوية عالية ($p < 0.01$) في مصول المرضى (68.32 ± 169.72) mg/dl مقارنة بمجموعة الاصحاء (8.79 ± 72.57) mg/dl .

فيما يخص مستويات الحركيات الخلوية بينت النتائج وجود فروق معنوية عالية في تركيز TNF- α في مصول المصابين (75.33 ± 105.15) Pg/ ml مقارنة بمجموعة الاصحاء (11.22 ± 19.12) Pg/ ml .

اوضحت الدراسة ايضاً ارتفاع مستوى IL-10 في مجموعة المرضى (243.59 ± 286.89) Pg/ ml ارتفاعاً معنوياً عالياً مقارنة بمجموعة الاصحاء (47.25 ± 103.60) Pg/ ml .

فضلاً عن ذلك وجد ان مستوى IL-23 لمجموعة المرضى (988.06 ± 1362.35) pg/ml مرتفع معنوياً مقارنة بمجموعة الاصحاء (138.17 ± 379.03) pg/ml .

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
I	الخلاصة	1
III	قائمة المحتويات	2
VI	قائمة الجداول	3
VIII	قائمة الاشكال	4
IX	قائمة المختصرات	5
رقم الصفحة	الفصل الاول: المقدمة Introduction	التسلسل
1	المقدمة	1
3	أهداف الدراسة	2
الفصل الثاني: استعراض المراجع Literature Review		
4	تشريح اللثة	1.2
5	امراض اللثة	2.2
6	الوبائية	3.2
6	تصنيف امراض اللثة	4.2
6	تصنيف التهاب اللثة من حيث المسببات	1.4.2
9	تصنيف امراض اللثة من حيث شدة المرض	2.4.2
11	العوامل المؤثرة في التهاب اللثة	5.2
13	مراحل تطور التهاب اللثة	6.2
15	العلاج	7.2
15	الجهاز المناعي	8.2
15	نظرة عامة عن الاستجابة المناعية	9.2
16	المناعة الخلطية والخلوية	1.9.2
17	دور الاستجابة المناعية في امراض اللثة	10.2
19	بعض العوامل المناعية المؤثرة	11.2

19	بروتين سي التفاعلي	1.11.2
20	نظام المتمم	2.11.2
22	الكلوبيولينات المناعية	3.11.2
24	الحركات الخلوية	4.11.2
26	عامل النخر الورمي الفا	1.4.11.2
28	البين ابيضاضي	2.4.11.2
الفصل الثالث: المواد وطرائق عمل Materials and methods		
32	الاجهزة والمواد	1.3
32	الاجهزة المستعملة	1.1.3
32	الادوات المستعملة	2.1.3
33	العدد المختبرية	3.1.3
34	طرائق العمل	2.3
34	جمع العينات	1.2.3
34	الطرق المختبرية	3.3
34	قياس مستوى IL-10 , IL-23 , TNF- α	1.3.3
35	مبدأ عمل الاختبار	1.1.3.3
36	محتويات العدة	2.1.3.3
36	تحضير محاليل IL-10 , IL-23 , TNF- α	3.1.3.3
37	طرق العمل IL-10 , IL-23 , TNF- α	4.1.3.3
37	فحص بروتين سي التفاعلي	2.3.3
37	مبدأ العمل	1.2.3.3
37	طريقة العمل	2.2.3.3
38	قياس الكلوبيولينات المناعية (IgG ، IgM) وبروتينات المتمم (C4 ، C3) عن طريق اختبار الانتشار المناعي الشعاعي المفرد	3.3.3
38	مبدأ العمل	1.3.3.3
38	طريقة العمل	2.3.3.3
38	التحليل الاحصائي	3.3.3.3
الفصل الرابع : النتائج والمناقشة Results and Discussion		

40	مجاميع الدراسة	1.4
40	توزيع مجموعتي الدراسة بحسب النسب المئوية للجنس	1.1.4
40	توزيع مجموعتي الدراسة حسب للفئات العمرية	2.1.4
41	توزيع مجاميع المرضى حسب عامل التدخين	3.1.4
42	توزيع مجاميع المرضى حسب وجود الحشوات	4.1.4
43	توزيع مجاميع المرضى حسب نوع الإصابة	5.1.4
45	الدراسة المناعية	2.4
44	قياس مستوى بروتين سي التفاعلي CRP في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء	1.2.4
48	قياس مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء	2.2.4
51	قياس مستوى الكلوبولينات المناعية IgM و IgG في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء	3.2.4
55	قياس تركيز TNF- α في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء	4.2.4
59	قياس تركيز IL-10 في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء	5.2.4
62	قياس تركيز IL-23 في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء	6.2.4
65	قياس العلاقات الترابطية بين المتغيرات لمجموعة المرضى	7.2.4
66	قياس حساسية و خصوصية المتغيرات لمجموعة المرضى	8.2.4
الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations		
73	الاستنتاجات	1
74	التوصيات	2
المصادر References		
98-71	المصادر	1

الملاحق		
99	استمارة استبيان	1
100	تسهيل مهمة	2
101	شكل يوضح مقارنة مستويات CRP بين مجموعتي المرضى والاصحاء	3
101	شكل يوضح مقارنة مستوى C3 و C4 بين مجموعتي المرضى والاصحاء	4
102	شكل يوضح مقارنة مستوى IgG و IgM بين مجموعتي المرضى والاصحاء	5
102	شكل يوضح مقارنة تركيز TNF- α بين مجموعتي المرضى والاصحاء	6
103	شكل يوضح مقارنة تركيز IL-10 بين مجموعتي المرضى والاصحاء	7
103	شكل يوضح مقارنة تركيز IL-23 بين مجموعتي المرضى والاصحاء	8
104	قياس مستوى تركيز C3 و C4	9
105	قياس مستوى تركيز IgG و IgM	10
A-C	الخلاصة انكليزي	11

قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
32	الاجهزة المستعملة	(1-3)
32	الادوات المستخدم في الدراسة	(2-3)

33	العدد المختبرية المستعملة	(3-3)
40	توزيع مجوعتي الدراسة (مرضى واصحاء) حسب الجنس	(1-4)
41	توزيع مجوعتي الدراسة (المرضى والاصحاء) حسب الفئات العمرية	(2-4)
42	توزيع مجاميع المرضى حسب عامل التدخين	(3-4)
42	توزيع مجاميع المرضى حسب وجود الحشوات	(4-4)
43	توزيع مجاميع المرضى حسب نوع الاصابة	(5-4)
44	مقارنة مستويات CRP بين مجموعتي المرضى والاصحاء	(6-4)
47	مقارنة مستويات الـ CRP بين عامل الجنس والعمر والتدخين لمجموعة المرضى	(7-4)
48	مقارنة مستويات CRP بين عامل الحشوات ونوع الاصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى	(8-4)
49	مقارنة مستوى C3 و C4 بين مجموعتي المرضى والاصحاء	(9-4)
50	مقارنة مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 لمجموعة المرضى بين الجنس والعمر وعامل التدخين لمجموعة	(10-4)
51	مقارنة مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 بين عامل الحشوات ونوع الاصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى	(11-4)
52	مقارنة مستوى IgM و IgG بين مجموعتي المرضى والاصحاء	(12-4)
53	مقارنة مستوى IgM و IgG بين جنس وعمر المرضى وعامل التدخين	(13-4)
54	مقارنة مستوى IgM و IgG بين عامل الحشوات ونوع الاصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى	(14-4)
55	مقارنة تركيز TNF- α بين مجموعتي المرضى والاصحاء	(15-4)

57	مقارنة تركيز $TNF-\alpha$ بين الجنس والعمر وعامل التدخين لمجموعة المرضى	(16-4)
59	مقارنة تركيز $TNF-\alpha$ بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى	(17-4)
59	مقارنة تركيز IL-10 بين مجموعتي المرضى والأصحاء	(18-4)
60	مقارنة تركيز IL-10 بين الجنس والعمر وعامل التدخين لمجموعة المرضى	(19-4)
61	مقارنة تركيز IL-10 بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى	(20-4)
62	مقارنة تركيز IL-23 بين مجموعتي المرضى والأصحاء	(21-4)
63	مقارنة تركيز IL-23 بين الجنس والعمر و التدخين لمجموعة المرضى	(22-4)
64	مقارنة تركيز IL-23 بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى	(23-4)
66	العلاقات الترابطية بين المتغيرات	(24-4)
67	مقارنة حساسية و خصوصية المتغيرات لمجموعة المرضى	(25-4)

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
4	تشريح اللثة	(1-2)
5	الفرق بين اللثة الصحية واللثة المصابة	(2-2)
14	مراحل تطور التهاب اللثة	(3-2)

19	الاستجابة المناعية مع التهاب اللثة	(4-2)
22	تفعيل نظام المتمم في التهاب دواعم السن	(5-2)
35	مبدأ اختبار شطيرة الاليزا	(1-3)
67	منحنى الروك للحساسية وخصوصية المتغيرات	(1-4)

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

ت	المختصرات	المصطلحات
1	Ag	Acute gingivitis
2	AP	Acute Periodontitis
3	AgP	Aggressive Periodontitis
4	Ab	Antibodies
5	APC	Antigen Presenting Cells
6	AUC	Area Under Curve
7	B- Cell	B-Lymphocyte Cell
8	CRP	C -Reactive Protein
9	Cg	Chronic gingivitis
10	CP	Chronic periodontitis
11	CD	Cluster of Differentiation
12	C3 and C4	Complement factor 3 and 4
13	Tc	Cytotoxic T cell
14	DCs	Dendritic Cells
15	ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
16	GM-CSF	Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor
17	Th	Helper T Cell

18	HRP	Horse-Radish Peroxidase
19	HIV	Human Immunodeficiency Viruse
20	Ig	Immunoglobulin
21	IgA	Immunoglobulin A
22	IgG	Immunoglobulin G
23	IgM	Immunoglobulin M
24	ILC2	Innate Lymphoid Cell-2
25	IFN- γ	Interferon gamma
26	IL	Interleukin
27	IL-12 R β 1	interleukin-12 Receptor Beta 1
28	IL-1 α	interleukin-1Alpha
29	IL-1 β	interleukin-1Beta
30	IL-23R	interleukin-23 Receptor
31	LPS	Lipo-Poly Saccharide
32	MBL	Mannose Binding Lectin
33	mg/dl	milligram/desiliter
34	MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
35	NK	Natural Killer Cell
36	N.S	Not Significant
37	N	Number
38	O. D	Optical Density
39	R	Pearson correlation
40	pg/ml	picogram/milliliter
41	PMNs	Poly Morphonuclear Neutrophil leukocytes
42	<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>

43	P	Probability
44	TMB	Tetra Methyl Benzidine
45	Th1 , Th2 and TH17	T-helper 1 , 2 and 17
46	T- Cell	T-Lymphocyte Cell
47	TLRs	Toll-Like Receptors
48	TGF- β	Transforming Growth Factor- beta
49	TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha
50	TNF-β	Tumor Necrosis Factor- Beta
51	TNFR1 and TNFR2	Tumor Necrosis Factor Receptor type one and tow
52	T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus

1. المقدمة Introduction

تشمل أمراض اللثة periodontal diseases الاضطرابات الالتهابية الشائعة المعروفة باسم التهاب اللثة Gingivitis والتهاب دواعم الأسنان Periodontitis (Silva وآخرون، 2015). التهاب اللثة هو مرض يصيب أنسجة اللثة ، اذ يقتصر الالتهاب على الأنسجة الرخوة المحيطة بالأسنان في ظاهرة اللثة والنسيج الضام (Cope و Cope ، 2011) . اذا ترك هذا المرض من دون علاج يمكن أن يتطور الى مرض اكثر خطورة يدعى بـ التهاب دواعم السن هو مرض التهابي خطير يؤثر على دواعم الاسنان periodontium ، اي يمتد فيه الالتهاب الى الأنسجة التي تحيط وتدعمها الأسنان (Chapple ، 2014).

تحتل امراض اللثة المرتبة 11 من حيث انتشارها حول العالم ، اذ تتراوح نسبة انتشارها من 20٪ إلى 50٪ ، و ان الفترة ما بين 1990 إلى 2010 شهدت زياده حوالي 57.3٪ في الاصابة بأمراض اللثة (Nazir وآخرون ، 2020).

تعد اللويحة السنية Dental plaque من الاسباب الرئيسية لحدوث امراض اللثة ، والتي هي عبارة عن غشاء حيوي رقيق Biofilm ، يتراكم بشكل طبيعي على الأسنان، يتشكل عادة عن طريق استعمار البكتيريا التي تحاول الالتصاق بسطح السن الأملس (Urzuá وآخرون، 2008).

أوضح Brodin (2020) ان الاستجابة المناعية تفاعل النظام المناعي للجسم مع بكتيريا او فيروس أو مادة دخلت الى الجسم وتعرف عليها بأنها مادة غريبة عنه Antigen ، اذ يفهم من الاستجابة المناعة رد مناعة الجسم على دخول جسم غريب . اذ تقسم الى الاستجابة المناعية الفطرية innate immune response والاستجابة المناعية المكتسبة او التكيفية Acquired Immune Response or Adaptive (Pulendran و Ahmed ، 2006). الغرض من استجابة المضيف هو منع الممرضات المسببة للأمراض ، اذ تكون الاستجابة الالتهابية جزءاً من المشكلة و يمكن أن تسبب البكتيريا الغازية تلف الأنسجة اللثوية ، بشكل مباشر الانزيمات collagenases والسموم الداخلية endotoxins التي تنتجها ، وبشكل غير مباشر بواسطة إثارة الاستجابة المناعية (Muñoz-Carrillo وآخرون، 2019).

بروتين سي التفاعلي CRP هو احد بروتينات الطور الحاد ينتج استجابة لمحفزات التهابية متنوعة ، وهو احد العلامات التي يتم اختيارها لمراقبة هذه الاستجابة ، اذ يعد من العلامات الاساسية لتشخيص الالتهابات الحادة (Jayaprakash وآخرون، 2014). اذ يستخدم للتنبؤ والكشف المبكر عن أمراض اللثة (Shojaee وآخرون ، 2013).

يعد جزء المتمم الثالث C3 و جزء المتمم الرابع C4 ، من أكثر مكونات نظام المتمم أهمية (Maekawa وآخرون ، 2014) . إذ يلعب C3 دوراً مهماً في الاستجابة المناعية والالتهابية التي يتم تنظيمها أثناء مرض التهاب اللثة ، إذ يعكس وجوده في المصل والسائل العنقي اللثوي حالة وشدة المرض (Sridharan و Sravani ، 2019). أما C4 فيعتبر جزءاً من المسلك التقليدي في تفعيل منظومة المتمم وعند حصول نقص في تكوين هذا الجزء من المتمم يحدث عدداً من اضطرابات مناعية ذاتية autoimmune disorders (Weinstein وآخرون ، 2021).

ربط Gomez وآخرون (2020) أمراض اللثة مع التهاب المفاصل الروماتزمي و الكلوبولينات المناعية IgG و IgM فوجد ارتفاعاً في مستويات تلك الاضداد في المرضى الذين يعانون من التهاب اللثة . لاحظ Buhlin وآخرون (2015) ان هنالك ارتباط ما بين التهاب دواعم السن والمستويات العالية لـ IgG و IgM ومسببات الأمراض ذات العلاقة بالمضيف كالبكتيريا الانتهازية وأمراض المناعة الذاتية.

وجد ان عامل النخر الورمي الفا TNF- α يلعب أدواراً مهمة في حدوث التهاب دواعم السن وتطوره (Zhang و Deng ، 2019) . لوحظ ان هناك زيادة في مستوياته في لعاب مرضى مصابين بأمراض اللثة ، وارتبطت هذه الزيادة ببداية المرض وشدته ، وانخفضت استجابةً للعلاج ، لذا يمكن أن يكون احد المؤشرات الحيوية المهمة في اكتشاف المرض (Gomes وآخرون ، 2016).

يعتبر البين ابيضاوي العاشر IL-10 حركي خلوي مضاد للالتهاب Anti-Inflammatory Cytokine ، ينتج من الخلايا المناعية (Belghith وآخرون ، 2018) . وجد ان مستويات IL-10 في مصول مرضى يعانون من التهاب اللثة أعلى من الذين تطورت حالتهم إلى التهاب دواعم السن ، بينما كان مستواه في مصول الاصحاء أقل مما يشير إلى دور العوامل البكتيرية في بدء استجابة IL-10 والدور الوقائي له في الحد من تطور التهاب اللثة إلى التهاب دواعم السن (Fenol وآخرون ، 2014).

يعد البين ابيضاوي الثالث والعشرون (IL-23) حركي خلوي غير متجانس (heterodimeric) وزنة الجزيئي 1900 كيلو دالتون (Tang وآخرون ، 2012) . يعتبر جهاز انذار او ناقوس خطر (alarmin cytokine) ، اذ انه يتحرر مباشرة بعد حصول تلف في الخلايا و يشارك بشكل رئيسي في الاستجابة المناعية الثانوية (Menter وآخرون ، 2021).

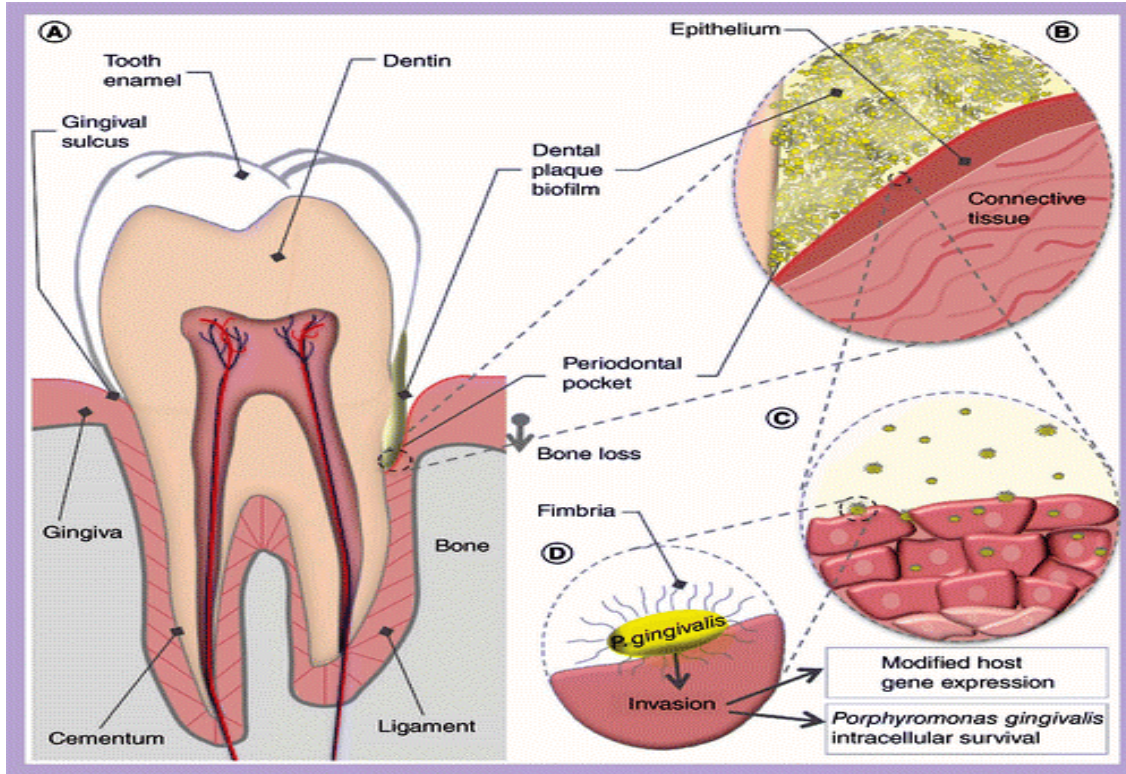
2. اهداف الدراسة

- لغلة الدراسات في محافظة ديالى حول مرض التهاب اللثة وعلاقة بعض المؤشرات المناعية ، وبعض العوامل المؤثرة على المرض جاءت هذه الدراسة لتبين مايلي :-
1. قياس مستوى بروتين سي التفاعلي CRP في مصول مجموعتي المرضى (المصابين بأمراض اللثة) والاصحاء.
 2. قياس مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 في مصول مجموعتي المرضى (المصابين بأمراض اللثة) والاصحاء.
 3. التحري عن مستوى المناعة الخلطية بوساطة قياس مستوى الكلوبولينات المناعية ك IgG و IgM في مصول مجموعتي المرضى (المصابين بأمراض اللثة) والاصحاء.
 4. التحري عن مستوى عامل نخر الورم الفا TNF- α في مصول مجموعتي المرضى (المصابين بأمراض اللثة) والاصحاء.
 5. التحري عن مستوى البين ابيضاضي IL-10 و IL-23 في مصول مجموعتي المرضى (المصابين بأمراض اللثة) والاصحاء .
 6. التحري عن بعض العوامل المؤثرة على المرض كالجنس والعمر والتدخين والحشوات ونوع الاصابة بأمراض اللثة.

2. استعراض المراجع Literature Review

1.2 تشريح اللثة : The anatomy of Gums

تقع الاسنان على كل جانب من عظمي الفك السفلي Mandible والفك العلوي Maxilla وكلا العظمين لديه سنخ Alveolus لكل سن، يبطن السن برباط دواعم السن Periodontal ligament ، كما يحمي السنخ من الخارج بطبقة من نسيج طري يدعى اللثة فيستقر هذا النسيج بدوره على العظم ، كما يقسم السن نفسة الى ثلاثة اجزاء وهي الجذر root الذي تموضع بالسنخ ، كما يغطي الجذر بمادة شبيهة بالعظم تعرف بالملاط والتي ترتبط به الياف رباط دواعم السن ، المنطقة الثانية تعرف بالعنق neck وهي منطقة انتقالية بين الجذر والتاج Crown ويعد الاخير الجزء البارز من السن الذي يكون مغطى بالمينا Enamel (Major و Stanley ، 2017). و كما في شكل (1-2).



الشكل (1-2): تشريح اللثة (Tribble وآخرون ، 2013).

اللثة Gingiva or Gums هي طبقة من الانسجة المخاطية الرخوة ، التي تغطي كل من الرباط اللثوي و العظم السنخي و جذر السن وجزء من عنقه ، إذ يمكن تقسيم اللثة على جزئين لثة متصلة و لثة حرة ، وتعرف الاخيرة بانها الجزء البارز من اللثة وغير الملتصقة بالسن ، كما تدعى المسافة بين اللثة الحرة والتاج بالشق اللثوي او التلم اللثوي sulcus or Gingival crevice ، تجري في هذه المسافة كميات قليلة من مادة سائلة تدعى بالسائل العنقي اللثوي

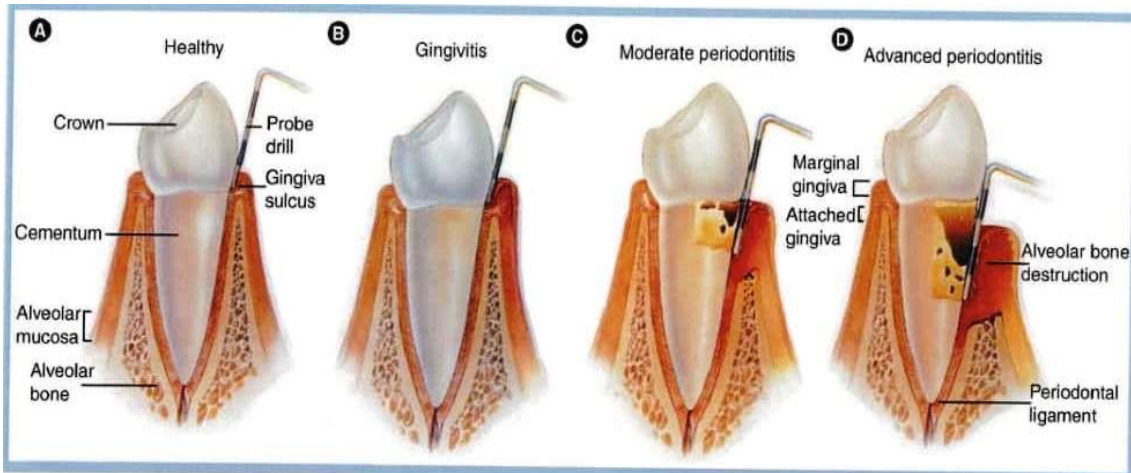
gingival crevicular fluid ، تتكون اللثة من طبقتين ، طبقة خارجية من الظهارة epithelium (ظهارة تجويف الفم أو الظهارة التلمية أو الظهارة المفصالية) وطبقة داخلية من النسيج الضام connective tissue (Eriksson ، 2017) .

2.2 امراض اللثة periodontal disease

تشمل أمراض اللثة الاضطرابات الالتهابية الشائعة المعروفة باسم التهاب اللثة Gingivitis والتهاب دواعم الأسنان Periodontitis ، التي تسببها الميكروبات الموجودة في الأغشية الحيوية Biofilm تحت اللثة ، وينتج عن ذلك استجابة مناعية والتهاب ، تؤدي هذه الاستجابة إلى تحطيم الأغشية الحيوية تحت اللثة و الأنسجة المحيطة و الداعمة للأسنان ، وفي النهاية تقود الى فقدان الاسنان (Silva وآخرون ، 2015) .

التهاب اللثة هو مرض يصيب أنسجة اللثة ، إذ يقتصر الالتهاب على الأنسجة الرخوة المحيطة بالأسنان في ظهارة اللثة والنسيج الضام ، ويعد الشكل الأكثر شيوعاً في أمراض اللثة وغالباً يحصل نتيجة عدوى بكتيرية (Cope و Cope ، 2011) .

إذا ترك هذا المرض من دون علاج يمكن أن يتطور إلى مرض أكثر خطورة يدعى بالتهاب دواعم السن هو مرض التهابي خطير يؤثر على دواعم الاسنان periodontium ، أي يمتد فيه الالتهاب إلى الأنسجة التي تحيط وتدعم الأسنان وهي الرباط اللثوي Periodontal ligament و الملاط Cementum والعظم السنخي alveolar bone ، إذا لم تتم معالجته قد يؤدي تدريجياً إلى تساقط الأسنان tooth loss وضعف المضغ impaired mastication (Chapple ، 2014) . كما في الشكل (2-2) .



الشكل (2-2) : الفرق بين اللثة الصحية Healthy gums واللثة المصابة Infected gums (Fitzpatrick وآخرون ، 2009) .

3.2 الوبائية Epidemiology

بينت الدراسة التي اجريت في 2016 ، ان امراض اللثة تحتل المرتبة 11 من حيث انتشارها حول العالم ، إذ تتراوح نسبة انتشارها من 20٪ إلى 50٪ حول العالم ، وفي دراسة اوجد كذلك ان الفترة ما بين 1990 إلى 2010 شهدت زياده حوالي 57.3٪ في الاصابة بأمراض اللثة (Nazir وآخرون ،2020). وفي دراسة وبائية اخرى لاحظها Kashetty وآخرون (2018) ان امراض اللثة تكون أكثر انتشارًا لدى الأشخاص ذوي الوضع الاجتماعي والاقتصادي المنخفض مقارنةً بالأشخاص ذوي الدخل المرتفع الذين تتوفر لديهم الرعاية الصحية وامكانية الاهتمام الشخصي بأسنانهم . بينت دراسة Eke وآخرون (2012) ان التهاب دواعم السن يصيب أكثر من 30٪ من سكان الولايات المتحدة أي ما يقارب 100 مليون شخص . كذلك يعتبر هذا المرض هو المسؤول جزئيًا عن انعدام الأسنان الكامل في 4/1 من البالغين الأمريكيين الذين تبلغ أعمارهم 65 عامًا أو أكبر (Dye وآخرون ،2015). ووجد في أوروبا ان أكثر من 50٪ من السكان يتأثرون بأمراض اللثة ، مع تزايد انتشار تلك الامراض بنسبة حوالي 70-85٪ في الفئة العمرية (60-65) سنة ، ففي فرنسا أن من 16 الى 17 مليون بالغ تتراوح أعمارهم بين (35- 64) عامًا يظهرون علامات سريرية لالتهاب دواعم السن (Caillet وآخرون،2020). وفقًا لنتائج التحقيق الوبائي الفموي الوطني الرابع (results of the Fourth National Oral Epidemiological Investigation) في الصين ، تم اكتشاف نزيف عند الفحص في أكثر من 85 ٪ من البالغين في سن 35-64 عام ، إذ ان الفقد المستمر للأسنان ، يؤثر بشكل خطير على نوعية حياة المرضى ويسبب عبء اجتماعي واقتصادي هائل يؤثر على أكثر من 700 مليون شخص (11٪ من سكان العالم) مما يجعلها واحدة من أكثر الأمراض المزمنة انتشارًا في جميع أنحاء العالم (Pan وآخرون،2019). ذكرت دراسة اجريت في البرازيل ، أن توزيع أشد اشكال أمراض اللثة ، تكون أكثر عند البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين (35-44) عامًا ، بنسبة انتشار بلغت 19.4٪ (Leite وآخرون،2014).

4.2 تصنيف امراض اللثة Classification of periodontal disease

1.4.2 تصنيف التهاب اللثة من حيث المسببات Classification of gingivitis in terms of etiology

يصنف التهاب اللثة من حيث المسببات إلى خمسة أنواع (Jain و Rathee ، 2020) .

1- التهاب اللثة الناجم عن اللويحة Plaque Induced Gingivitis

تعد اللويحة السنية (Dental plaque) من الاسباب الرئيسية لحدوث امراض اللثة ، والتي هي عبارة عن غشاء حيوي رقيق (Biofilm) ، يتراكم بشكل طبيعي على الأسنان، يتشكل عادة عن طريق استعمار البكتيريا التي تحاول الالتصاق بسطح السن الأملس ، قد تساعد هذه البكتيريا في حماية الفم من استعمار الكائنات الحية الدقيقة الضارة ، ولكن يمكن أن تسبب أيضاً تسوس الأسنان ومشاكل اللثة، بسبب سوء نظافة الفم والاسنان ،عندما لا تتم إزالة اللويحة بانتظام ، يمكن أن يتصلب على شكل يعرف بجير الاسنان او القلح (Dental tartar) ، عند قاعدة الأسنان بالقرب من اللثة ، الذي يكون لونه أصفر ، فيصبح الوصول اليه بالفرشاة امرأ شديداً الصعوبة ،تؤدي اللويحة والجير في النهاية إلى تهيج اللثة ونزفها بسهولة ، مما يتسبب في التهاب اللثة حول قاعدة الأسنان(Urzúa وآخرون، 2008).

هناك بعض العوامل تسهم في تكوين اللويحة او صعوبة ازالتها من الاسنان كالأسنان المزدحمة crowded teeth ، تقويم الأسنان المنحرفة ، تركيب الأسنان الاصطناعية غير الملائمة او غير المكتملة ، اندفاع الأسنان عند الاطفال يسبب أيضاً التهاباً في اللثة ، المنطقة التي يتم فيها سقوط الأسنان اللبنية وكذلك تزداد في المناطق التي تبرز فيها الأسنان الدائمة نظراً لصعوبة الحفاظ على نظافة الفم في تلك المناطق (Demirer وآخرون ، 2007).

تحتوي اللويحة السنية على أكثر من 700 نوع من البكتيريا ، تكون مسؤولة عن بدء امراض اللثة وتطورها (Colombo وآخرون ،2009). إذ بينت الدراسات ان الخطوة الاولى في التهاب دواعم السن هو وجود ما يدعى بجراثيم المعقد البرتقالي (orange-complex Bacteria) إذ تتضمن جراثيم لاهوائية سالبة لصبغة غرام كـبكتريا (*Prevotella* ، *Prevotella intermedia* ، *Parvimonas micra* ، *nigrescens* و انواع مجموعة *Fusobacterium nucleatum* (Rams و van ،2017). حالما تثبت هذه الجراثيم تبدأ الخطوة التالية وهي وجود ما يدعى بجراثيم المعقد الاحمر (Red-complex Bacteria) ، الذي يتضمن بكتريا الـ (*Treponema denticola* ، *Tannerella forsythia* و *Porphyromonas gingivalis*) (Suzuki وآخرون ، 2013) . إذ تعتبر الاخيرة الذي يطلق عليها اختصاراً بـ (*P. gingivalis*) ابرز مكونات المجتمع البكتيري الموجود في الفم ، إذ تعتبر العامل الممرض الرئيسي الذي يسبب التهاباً في اللثة (Mei وآخرون ،2020). كما موضح في الشكل (1-2) .

استناداً إلى الفرضية القائلة بأن تراكم وظهور الأنواع البكتيرية في التلم اللثوي يمكن أن يكون بمثابة محفز لأمراض اللثة ، أجريت دراسات حاولت تحديد كيف يمكن للمضيف مقاومة الآثار

الضارة المباشرة لهذا التحدي الميكروبي ، إذ ان السمتين الأساسيتين اللتين يطلبهما العامل الممرض لإنتاج المرض هما: (1) القدرة على التمثيل الغذائي والتكاثر في أنسجة المضيف أو عليها و (2) القدرة على مقاومة آليات دفاع العائل لفترة زمنية كافية للوصول إلى الأعداد المطلوبة لإنتاج المرض (Papapanou و Kebschull ، 2011).

2- التهاب اللثة المعدي Infectious Gingivitis

هذا النوع من الالتهاب سببه وجود عدوى أخرى في تجويف الفم ، مثل تسوس الأسنان ، كذلك يمكن أن يؤدي رد الفعل الشديد للحساسية تجاه مسببات إلى تسلل خلايا البلازما في اللثة وينتج عن ذلك التهاب اللثة بخلايا البلازما ، تسبب المواد المسببة للحساسية (بعض مكونات معجون الأسنان ومضغ العلكة و القرقة والنعناع و الفلفل الأحمر) التهاباً في اللثة ، وقد وجد من خلال الدراسات ان التهاب اللثة المعدي يحصل نتيجة الإصابات الموضعية للأنسجة (local tissues) وما تحيط به من الاسنان المكسورة (fractured teeth) وترميمات الاسنان (overhanging restorations) والحواف المفرطة الممتدة من طقم الأسنان (overextended flanges of the denture) ، وبنية الاسنان الخاطئة مع تصميم جسري رديء للأسنان (Cope و Cope ، 2011).

3- التهاب اللثة الغذائي Nutritional Gingivitis

يحدث هذا النوع من التهاب اللثة بسبب نقص فيتامين C وتناول كمية زائدة من الكربوهيدرات وزيادة نسبة أوميغا 6 (Omega-6) أحماض أوميغا 3 الدهنية (Omega-3 fatty acids) يمكن أن تسبب عملية الالتهاب (Bosma وآخرون ، 2012).

4- التهاب اللثة الهرموني Hormonal Gingivitis

يحدث هذا النوع من التهاب اللثة في أثناء الحمل و البلوغ و الدورة الشهرية و انقطاع الطمث و العلاج بالستيرويد ، اذ تصبح خلالها اللثة أكثر حساسية ، مما يزيد من خطر الالتهاب ، وقد بينت الدراسات ان الزيادة الحاصلة في مستوى الهرمونات الجنسية الأنثوية أثناء الحمل هي المسؤولة عن التسبب في التهاب اللثة (Emmatty وآخرون ، 2013). كذلك يحدث التهاب اللثة في سن البلوغ حتى بدون وجود اللويحة والذي يعرف بـ (puberty gingivitis)، ان سبب حصول الالتهاب الهرموني امتلاك سيتوبلازم خلايا اللثة ، مستقبلات هرمونية (الاستروجين والتستوستيرون)، تعزز ذلك خلال فترة المراهقة (Nardi وآخرون ، 2020).

5- التهاب اللثة الناجم عن الأدوية Drug-Induced Gingivitis

يسبب تناول بعض الادوية المستخدمة في علاج الامراض الجهازية التهاباً في اللثة ، كآثار جانبيه مثل phenytoin المستخدم في نوبات الصرع و (calcium channel blockers)

المستخدم في الذبحة الصدرية وارتفاع ضغط الدم و مضادات التخثر (anticoagulants) و عوامل انحلال الفبرين (fibrinolytic agents) و موانع الحمل الفموية (oral contraceptive agents) و مثبطات الأنزيم البروتيني (protease inhibitors) واخيراً فيتامين A ونظائرها (analogues) ، اذ يُعتقد أن الآلية الكامنة وراء التهاب اللثة هي قدرة النواتج العرضية (metabolites) لهذه الأدوية على تحفيز تكاثر الأرومات الليفية (Fibroblasts) ، مما يؤدي الى عدم التوازن بين تخليق وتحطيم النسيج خارج الخلية (extracellular matrix) إلى تراكم البروتينات غير الناضجة في هذا النسيج وخاصة الكولاجين وهذا بدوره يؤدي إلى حصول التهاب في اللثة (Lauritano وآخرون، 2020).

2.4.2 تصنيف امراض اللثة من حيث شدة المرض Classification of gum disease in terms of disease severity

صنف Armitage و Cullinan في عام (2010) ، امراض اللثة ، الى عدة اشكال مختلفة وهي كالآتي :-

1- التهاب اللثة الحاد (Ag) Acute gingivitis

يرتبط التهاب اللثة الحاد بعدوى معينة أو بكائنات دقيقة أو رضوض ، يمكن علاج هذا الالتهاب بسهولة وبمراحله المبكرة ، إذا تم تحديده (Mann وآخرون ، 2020).

2- التهاب اللثة المزمن (Cg) Chronic gingivitis

يعتبر الشكل المزمن لالتهاب اللثة من أكثر الأنواع شيوعاً وانتشاراً خصوصاً عند الاطفال ، اذ تتميز اعراضه في تورم أنسجة اللثة وتحولها إلى اللون الأحمر والنزيف بسهولة عند الفحص، وهو مرتبط برد فعل التهابي على الحركيات الخلوية المؤيدة للالتهابات ، والمسؤولة عن إحداث توازن بين الاستجابات المناعية الخلطية والخلوية (Shimada وآخرون ، 2013) .

3- التهاب دواعم السن الحاد (AP) Acute periodontitis

يعتبر التهاب دواعم السن على نطاق واسع ثاني أكثر أنواع أمراض الأسنان شيوعاً في جميع أنحاء العالم ، بعد تسوس الأسنان ، ينتشر بنسبة 30-50٪ من السكان في الولايات المتحدة ، و حوالي 10٪ فقط من الحالات هي أشكال حادة من المرض (Caton وآخرون ، 2018).

4- التهاب دواعم السن المزمن (CP) Chronic periodontitis

هو الشكل الأكثر شيوعاً لالتهاب دواعم السن ، يتطور ببطيء ومن دون ألم ، لذلك يكون أكثر انتشاراً من التهاب دواعم السن العدوانية العام Aggressive periodontitis generalized ، يزداد انتشاره مع تقدم العمر، فوجد حوالي 35٪ من البالغين من عمر 30-90 عامًا من سكان الولايات المتحدة مصابين به (Walker و Shaddox ، 2010). ووجد انه يؤثر على ما يقرب من

50 ٪ من سكان العالم ، ويمثل واحدة من الأمراض الالتهابية الأكثر شيوعاً عند البشر ، على مدى العقدين الماضيين ، أدلة متزايدة تدعم ان التهاب دواعم السن بوصفة عامل خطر محتمل لأمراض جهازية متعددة كـ أمراض القلب والأوعية الدموية (Kinane وآخرون، 2017). ان انتشار أمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى التهاب دواعم السن يكون اعلى بنسبة 25-50٪ من الأشخاص الأصحاء ، كما وجد ان لديهم مخاطر أعلى بنسبة 20-25٪ من احتشاء عضلة القلب myocardial infarction ، وخطر الإصابة بسكتة دماغية Cerebrovascular accident أعلى بنسبة 17٪ (Bartova وآخرون، 2014).

5- التهاب دواعم السن العدواني (AgP) Aggressive periodontitis

هو الشكل المعاكس لالتهاب دواعم السن CP ، لان له معدل تقدم اسرع ويظهر في المراحل العمرية المبكرة ، اذ يؤثر على الشباب والمراهقين الذين يتمتعون بصحة جيدة ، ويؤثر على الصحة الجهازية للأفراد الذين تقل أعمارهم عن 30 عام ، يتميز هذا الالتهاب بفقدان سريع للعظم السنخي حول اكثر من سن من الاسنان الدائمة ، تأثيره اما ان يكون موضعياً فيدعى عندها بالتهاب دواعم السن العدواني الموضعي AgP ، و يبدأ عادة عند الاضرار والقواطع الدائمة الاولى ، و يتطور ليشمل معظم الاسنان الدائمة المجاورة يدعى حينها بالتهاب دواعم السن العدواني العام AgP generalized (Joshiپورا وآخرون، 2015) ؛ (Ower، 2019) . يبدأ الاخير في سن البلوغ ويصيب الفم بأكمله ، اذ يسبب ضرراً سريعاً للرباط اللثوي والعظم السنخي بسبب التراكم الثقيل للويحة السنية والجير ، في النهاية يمكن أن يسبب في تفكك الأسنان وفقدانها في وقت مبكر ، إذا لم يتم تشخيصه في المراحل المبكرة وعلاجه بشكل مناسب ، يحدث بنسبة اكبر من الموضعي بحوالي 30٪ (Roshna و Nandakumar، 2012).

6- أمراض اللثة النخر Necrotizing periodontal diseases

مجموعة من الحالات التي تشترك في نمط ظاهري مميز حيث تنخر اللثة أو الأنسجة الداعمة للأسنان ، وعلى اساس موقع الاصابة تنقسم الى التهاب اللثة النخر necrotizing ulcerative gingivitis والتهاب دواعم السن النخر necrotizing ulcerative periodontitis والتهاب الفم النخر necrotizing stomatitis ، ان السبب الرئيسي لأمراض اللثة النخر هو العدوى الميكروبية ، التي تشمل كل من *Treponema species spp.* و *Seletonas spp.* و *Fusobacterium spp.* و *Prevotella intermedia* (Kwon وآخرون، 2016) .

توجد عوامل ثانوية اخرى مسببة لهذا المرض كالإصابة بـ Human Immuno

deficiency Viruses (HIV) وسوء التغذية وقلة النوم والتوتر والتدخين ، اذ تؤدي هذه

العوامل إلى انخفاض التنظيم للاستجابة المناعية للمضيف مما يؤدي إلى تغيرات مرضية متنوعة

في اللثة ، تؤدي الزيادة السريعة لمثل هذه الميكروبات إلى ظهور علامات وأعراض سريرية مميزة للمرض ، منها قرحة ونخر حاد ما بين الأسنان والالام ونزيف اللثة حول السن (Freitas واخرون ، 2018).

7- خراجات دواعم الاسنان Periodontal abscesses

هي عدوى قححية موضعية تنطوي على ابعاد اكبر في انسجة اللثة ، يحدث الخراج في أماكن مختلفة ولأسباب مختلفة ويمكن تصنيف خراج دواعم الأسنان اعتماداً على مسارها وعددها وموقعها ومعاييرها المسببة ويمتد الخراج قمياً ومجاورةً لجيب دواعم السن، عادةً ما يحصل نتيجة عدم معالجة تجويف الأسنان ، أو إصابة ، أو معالجة سابقة للأسنان (Singh و Saxena ، 2015).

يحدث نتيجة غزو البكتيريا لللب الأسنان، اذ ان اللثة الحاوية على الأوعية الدموية والأعصاب والأنسجة الضامة ، يمكن أن تتسبب العدوى البكتيرية في حدوث تورم والتهاب في طرف الجذر ، تشمل بعض اعراضه الم حاد ومستمر ونبض وحمى وتورم وغيرها (Herrera واخرون ، 2018).

5.2 العوامل المؤثرة في التهاب اللثة Factors Effect Gingivitis

وجد ان هنالك عوامل عديدة تساهم في تطور المرض وقابلية الإصابة به، بسبب عدم التوازن بين تلك العوامل والنسبة العالية من البكتيريا الممرضة والية دفاع المضيف (Isola واخرون ، 2020). ومن هذه العوامل :

1.5.2 التدخين Smoking

تسبب بعض العادات الشخصية للمريض ك التدخين ومضغ التبغ الإصابة بالتهاب دواعم السن اكثر بثلاث مرات من غير المدخنين ، اذ تظهر الدراسات وجود ارتباط متوسط إلى قوي بين التدخين والتهاب دواعم السن ، اذ يفقد المدخنون عظام الاسنان بمعدل أسرع من غير المدخنين ، ويرجع ذلك إلى تأثير النيكوتين على الدورة الدموية ، والذي بدوره يقلل من إمداد الدم واستهلاك الأكسجين عن طريق الهيموجلوبين ، مما يؤدي بدوره إلى إعاقة قدرة الجسم على مكافحة العدوى وارتشاف العظام (Bhardwaj و Grover Bone Resorption ، 2013)؛ (Jiang واخرون ، 2020).

يعتبر تدخين السجائر من اهم عوامل الخطر البيئية والتي ترتبط ارتباط وثيقاً ليس فقط بالمخاطر وانما بتشخيص التهاب اللثة ايضاً ، اذ ان التدخين يغير استجابة المضيف بما في ذلك وظيفه الاوعية الدموية وانشطة العدلات والتعبير عن الخلايا الظهارية وانتاج الاجسام المضادة واطلاق الساييتوكين كالـ IL-10 Interlukine و IL-23 Interleukin.

(23) و (Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) والوسائط الالتهابية (AI-) Ghurabi ، 2013) . كذلك بينت الدراسات ان احتمالية إصابة المدخنين بأمراض اللثة من سبع الى ثمان مرات أكثر من غير المدخنين ، اذ تكون شدة أمراض اللثة لديهم اعلى ، بسبب وجود النيكوتين في الدم إلى تضيق الأوعية بسبب إفراز الأدرينالين و نورادرينالين (adrenaline/ noradrenaline) ، هذا التضيق الوعائي يمنع المغذيات من الوصول إلى أنسجة اللثة (Gunepin وآخرون ، 2018).

في الختام ، سواء كانت الحرارة المباشرة من السجارة ، أو الاستجابة الفعالة للأوعية من النيكوتين ، أو تغيير في استجابة المضيف لمسببات أمراض اللثة ، فإن الآلية التي يؤدي بها التدخين إلى فقدان التعلق غير معروفة حاليًا ، و لم يقتصر التدخين على أنه يزيد من شدة أمراض اللثة فحسب ، بل يقلل أيضًا من استجابة أنسجة اللثة للعلاج اللثوي ، مما يؤدي إلى زيادة معدل الإصابة بأمراض اللثة و من الواضح أن هناك عددًا كبيرًا من الدراسات المنشورة التي تربط بين أمراض اللثة وفقدان الأسنان والمظاهر الجهازية والتي تشمل زيادة خطر الإصابة بمرض الشريان التاجي و داء السكري و ضعف العظام والأطفال حديثي الولادة و ذوي الوزن المنخفض عند الولادة ، علاوة على ذلك ، فقد ثبت في العديد من الدراسات أن الإقلاع عن التدخين يؤدي إلى تحسين صحة اللثة وتحسين الاستجابة لعلاج اللثة ، وبالتالي تحسين الصحة العامة (www.dentistryiq.com/dental-hygiene).

2.5.2 الأمراض الجهازية Systematic diseases

مثال السرطان و فايروس نقص المناعة البشري HIV وسوء التغذية و هشاشة العظام osteoporosis ومرض السكري Diabetes ، اذ يعتبر الاخير عامل خطر رئيسي للإصابة بالتهاب دواعم السن، اذ تزداد قابلية الإصابة بالالتهاب بحوالي ثلاثة أضعاف لدى مرضى السكري، اذ ان هنالك علاقة واضحة بين درجة ارتفاع السكر في الدم وشدة التهاب دواعم السن (Preshaw وآخرون ، 2012).

3.5.2 العوامل الوراثية Genetic factors

مثال الورم الليفي اللثوي الوراثي Hereditary Gingival Fibromatosis ، ويعتبر التاريخ العائلي للفرد كذلك عامل مؤثر على المرض ، اذ وجد ان الاشخاص الذين أصيب احد ابويهم بالتهاب اللثة يكونون أكثر عرضة للإصابة به أيضًا (Wankhede وآخرون ، 2017).

4.5.2 العمر Age

يعتبر العمر من العوامل المهمة و المرتبطة بانتشار وشدة أمراض اللثة ، اذ أكدت الدراسات ان خطر الإصابة بالتهاب اللثة يزداد مع تقدم العمر، ففي دراسة وبائية ، و وجد ان

أعلى معدل انتشار لأمراض اللثة المزمنة في كبار المسنين 82% يليهم البالغون 73% ثم المراهقون 59% (Nazir وآخرون، 2020) ؛ (Tadjoedin وآخرون، 2017).

5.5.2 الجنس Sex

يعتبر الجنس من العوامل المرتبطة بانتشار أمراض اللثة ، إذ وجد أن التهاب دواعم السن لديه نسبة انتشار أعلى بين الذكور 57% مقارنة بالإناث 39% ، تم تفسير التفاوتات في صحة الفم بين الجنسين من خلال العوامل الاجتماعية والاقتصادية ، المستوى التعليمي وكذلك الرعاية الوقائية ، إذ أن الإناث تميل إلى اتباع أنظمة عناية والحفاظ على نظافة وصحة الفم والاسنان بشكل أفضل من الذكور ، إضافة إلى ذلك بينت هذه الدراسة أن العوامل المهمة الأخرى الاسهام في أمراض اللثة كالسكري والتدخين ، لا يبدو أنها تختلف اختلافاً كبيراً بين الجنسين ، إذ يبلغ معدل انتشار مرض السكري بنسبة 9.8% لدى الذكور و 9.2% لدى الإناث ، بينما يبلغ انتشار التدخين 18.8% بين الذكور و 14.8% بين الإناث ، كذلك يلعب الجنس دوراً مهماً في مخاطر اللثة ، على وجه التحديد ، عندما يقتصر التحليل على فئة التهاب دواعم السن المزمن (Chronic periodontitis) ، يكون الرجال أكثر عرضة للخطر مقارنة بالنساء (Ioannidou، 2017).

6.2 مراحل تطور التهاب اللثة (stages of gingivitis)

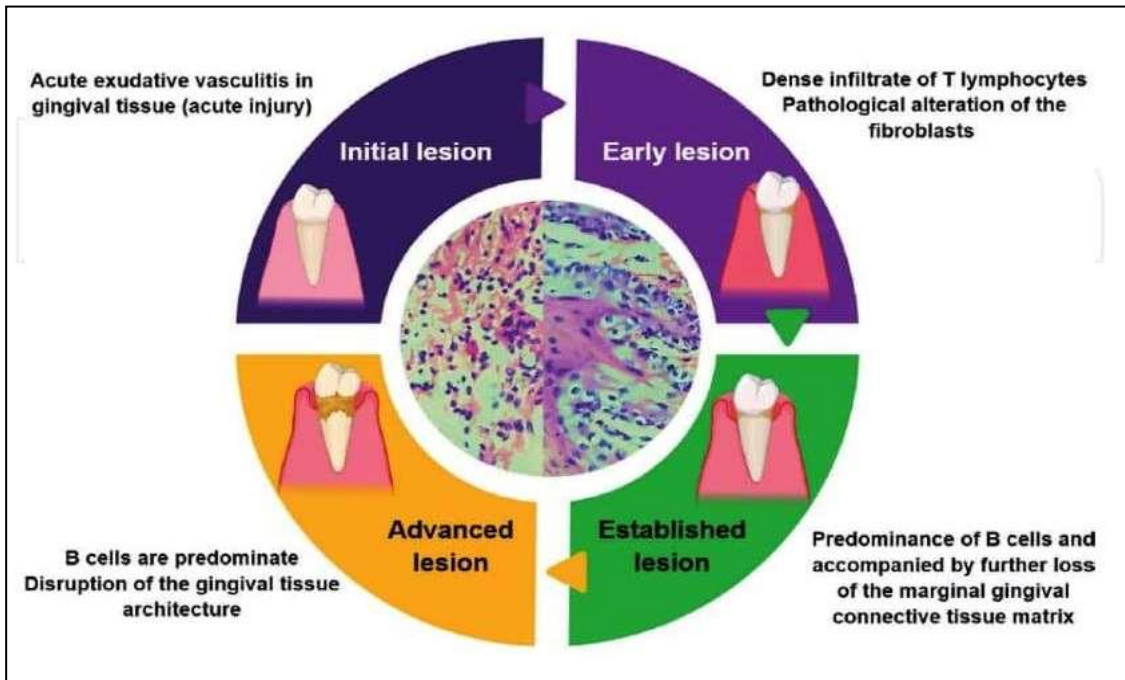
قسم Page و Schroede عام (1976) لأول مره ، تطور التهاب اللثة إلى أربع مراحل مختلفة قبل أن تتطور إلى التهاب دواعم السن ، بناءً على النتائج السريرية والنسجية وكما يلي :-

1.6.2 الآفة الأولية (Initial lesion) : هي المرحلة الأولى من التهاب اللثة ، تظهر بعد يومين إلى أربعة أيام من تراكم اللويحة في ثلث اللثة السليمة ، ويكون عندها موقع الالتهاب من النوع الموضعي (localized gingivitis) في كل من التلم اللثوي و الظهارة وجزء كبير من النسيج الضام ، تتميز هذه المرحلة باستجابة الكريات البيض والخلايا البطانية (endothelial cells) اتجاه اللويحة السنية و تكون هذه المرحلة خالية من أي علامات سريرية لالتهاب اللثة، من الناحية النسيجية تتمدد الأوعية الدموية المحلية استجابة للبتيدات العصبية (Neuropeptides) ، التي تنتجها الحركيات الخلوية اتجاه النواتج الأيضية البكتيرية (Kaya، 2013).

2.6.2 الآفة المبكرة (Early lesion) : بعد عدة أيام من تراكم اللويحات ، يزداد عدد الأوعية الموجودة في الضفيرة اللثوية (dentogingival plexus)، مما يؤدي إلى زيادة العدلات في موقع الالتهاب ، إذ يبدأ عندها ظهور العلامات السريرية لالتهاب اللثة مثل الاحمرار و نزيف اللثة و زيادة في السائل العنقي اللثوي ، و يتم تنشيط بروتينات المتمم (Lang وآخرون ، 2009).

3.6.2 الآفة المثبتة (Established lesion): مع استمرار التعرض لبكتيريا اللويحة ، يستمر تعزيز الاستجابة الالتهابية في أنسجة اللثة، اذ تتميز هذه المرحلة بالتحول من الاستجابة المناعية الفطرية (innate immune response) إلى الاستجابة المناعية المكتسبة (Acquired immune response) ، هناك زيادة في نشاط انحلال الكولاجين في هذه المرحلة مع زيادة في عدد الخلايا البلعمية و الخلايا البلازما والخلايا اللمفاوية التائية والبائية، سريريًا يمكن رؤية التغيرات في لون ومحيط اللثة بسهولة مع نزيف اللثة ، يتم تصنيفها تحت المرحلة المتوسطة إلى الشديدة من التهاب اللثة، قد تظل هذه المرحلة مستقرة لأشهر أو لسنوات وقد تتطور إلى مرحلة أكثر تحطيمًا وهي الآفة المتقدمة. (Major و Stanley ، 2017).

4.6.2 الآفة المتقدمة (Advanced lesion): تمثل مرحلة انتقال من التهاب اللثة إلى التهاب دواعم السن ، تتميز بفقدان التعلق (attachment loss) ، تبدأ التغيرات الالتهابية والعدوى البكتيرية في التأثير على الأنسجة الداعمة للأسنان والبنى المحيطة و أربطة اللثة والعظم السنخي مما يؤدي إلى تحطيمها ، وفي النهاية فقدان الأسنان (Syndergaard وآخرون ، 2014). ترشيح (infiltrate) الخلايا الالتهابية (خلايا البلازما) إلى عمق النسيج الضام ، يؤدي إلى انتشار مظاهر الالتهاب وضرر الأنسجة ، كما يحصل ضرر في ألياف الكولاجين و المزيد من الهجرة القمية للظهارة المفصلية (apical migration of junctional epithelium) ، يتعمق الجيب ويستمر الغشاء الحيوي في النمو بشكل قمعي في بيئة لاهوائية، في هذه المرحلة ، يحدث فقدان التعلق بالنسيج الضام وفقدان العظام (Lappin و Kinane ، 2001) . كما في الشكل (2-3) .



الشكل (2-3): مراحل تطور التهاب اللثة (Muñoz-Carrillo وآخرون ، 2019).

7.2 العلاج Treatment

إذا تم التشخيص مبكرًا ، وإذا كان العلاج سريعًا وسليماً ، يمكن عكس التهاب اللثة بنجاح، إذ يشمل العلاج الرعاية من قبل طبيب أسنان ، وإجراءات المتابعة التي يقوم بها المريض في المنزل، فإن الهدف الأساس من العلاج هو تقليل الالتهاب و يتم تحقيق ذلك بوساطة استخدام الطبيب أدوات مختلفة لإزالة رواسب اللويحات السنية و يمكن السيطرة على التهاب اللثة في مراحله الأولى بسهولة إذا بدأ المريض في اتباع برنامج نظافة الفم اليومي ، الذي يتضمن تنظيف الأسنان بالفرشاة بشكل منتظم مع التقنية الصحيحة المتبعة في التنظيف و استخدام الخيط (Pozo وآخرون، 2005).

8.2 الجهاز المناعي immune system

هو نظام معقد يتكون من شبكة من الخلايا والأنسجة والأعضاء، التي تعمل مع بعضها البعض داخل جسم الكائن الحي لحمايته من مسببات المرضية، عن طريق تحديد وقتل هذه المسببات، إذ يوفر الجسم بيئة مثالية للعديد من الغازيات ، والتي تشمل كل من الخلايا السرطانية و السموم والجسيمات الغريبة كالبكتيريا ، و الفطريات ، و الطفيليات ، و الفيروسات ، والديدان ، فالجهاز المناعي السليم يميز بين خلايا الجسم السليمة و أنسجته الحيوية و الكائنات الغريبة عنه ، التي تسبب له المرض ، إذ تسمى الاستجابة لهذه الأجسام الغريبة بـ الاستجابة المناعية (immune response) (Soveral و Castelo-Branco، 2014).

9.2 نظرة عامة عن الاستجابة المناعية Immune response

الاستجابة المناعية هي تفاعل النظام المناعي للجسم مع بكتيريا أو فيروس أو مادة دخلت إلى الجسم وتعرف عليها بأنها مادة غريبة عنه ، إذ يفهم من الاستجابة المناعية رد مناعة الجسم على دخيل يهدده (Brodin، 2020). إذ تقسم إلى الاستجابة المناعية الفطرية innate immune response والاستجابة المناعية المكتسبة أو التكيفية Acquired or Adaptive immune response (Ahmed و Pulendran، 2006).

المناعة الفطرية هي خط الدفاع الأول ، موجوده بالجسم منذ الولادة ، وتنقسم إلى ثلاث أجزاء أساسية ، وهي الحواجز الفيزيائية Physical barriers كالجلد والاعشبة المخاطية والحواجز الكيميائية chemical barriers كالأنزيمات والدهون والأملاح والبروتينات مثل بروتينات نظام المتمم Complement system ، وأخيراً الحواجز الخلوية (cellular barriers) التي تتمثل بمجموعة من الخلايا التي تستطيع الكشف عن وجود أي جسم غريب وتهاجمه بعملية البلعمة Phagocytosis ، كخلايا التشجيرية (DCs) Dendritic cells والخلايا الطلائية epithelial cell ، الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) Natural killer cell و خلايا البلعم الكبير macrophage والخلايا الوحيدة monocytes (Gasteiger وآخرون، 2017). تتميز

المناعة الفطرية بسرعة استجابتها ، والعمل بطريقة غير متخصصة، اي انها تستجيب للكثير من مسببات المرضية ، بالإضافة الى عدم قدرتها على تكوين خلايا الذاكرة ، لذلك فان استجابتها لنفس المستضد في كل مرة تبقى نفسها (Ebersole وآخرون ، 2013).

المناعة المكتسبة هي المناعة التي يتم اكتسابها خلال حياة الكائن الحي بعد تعرضه للممرضات ، اذ تتميز بتخصصها العالي ، أي ان كل خلية او جسيم تابع لها يستطيع العمل ضد مستضد antigen ممرض واحد ، خلافا للمناعة الفطرية فإنها تختلف من فرد الى فرد اخر ، كما انها قادرة على انتاج خلايا ذاكرة مما يجعل استجابتها للمؤثر ذاته في المرة الثانية اسرع ، تشمل مكونات المناعة المكتسبة انواع خاصة من كريات الدم البيضاء و الخلايا التائية (T-cells) والخلايا البائية (B-cells) وهي انواع رئيسية من الخلايا اللمفاوية مستمدة من الخلايا الجذعية والتي تنشا من نخاع العظام ، تتضمن المناعة المكتسبة اليتين منفصلتين ، الاولى تعرف بالمناعة الخلوية Humoral Immune التي تشارك فيها الخلايا البائية ، والاخرى تعرف بالمناعة الخلوية Cellular Immunity التي تشارك فيها الخلايا التائية (Roth-Walter وآخرون ، 2014).

1.9.2 المناعة الخلوية والخلوية Humoral and Cellular Immunity

المناعة الخلوية تعرف بالمناعة التي يكتسبها الجسم نتيجة لوجود الميكروبات خارج الخلايا ، في الدم او اللمف ، اذ تتضمن سلسلة من الاحداث ، يتوسط هذه الاحداث ، تنشيط الخلايا التائية المساعدة Helper T-cell (Th) و إطلاق الحركات الخلوية وتنشيط الخلايا البائية ، بمجرد ان تواجه الخلايا البائية مستضد ميكروبي، تصبح نشطة ، ثم تنقسم لتعطي نسخاً عديدة من الخلايا البلازمية plasma cells ، التي بدورها تنتج كميات هائلة من الأجسام المضادة المخصصة لمستضد معين (Sebina و Pepper ، 2018).

على الرغم من كون الأجسام المضادة وسيلة الدفاع الرئيسية في جسم العائل ضد طيف واسع من الميكروبات ، إلا أنها غير فعالة في حالة الإصابة بالعوامل الممرضة الداخل خلوية intracellular pathogens ، اذ يمنع وجود الميكروب داخل الخلايا من وصول الأجسام المضادة إليه ، وينحصر تأثيرها في منع الإصابات اللاحقة بالميكروب ، و أما تأثيرها في الإصابة الأولية فيكون شبيه معدوم لأن في الوقت الذي تظهر فيه الأجسام المضادة يكون الميكروب قد انتشر واستوطن مما يجعلها غير فعالة ضده ، عندها يبدأ دور المناعة الخلوية في القضاء على الخلايا المصابة ، لحماية الخلايا السليمة الموجودة حولها (McLaren و Shepherd ، 2020).

تتضمن المناعة الخلوية ، مجموعة من الاحداث تبدأ بابتلاع الميكروب من قبل الخلايا المقدمة للمستضد Antigen presenting cells (APC) منها خلايا البلعم الكبير ، اذ تقوم هذه الخلايا بهضم الميكروب وتقديمه على سطحها ، لكي تتعرف الخلايا التائية على هذا المستضد عبر

مستقبلات موجودة على سطحها ، بتفاعل معين يتضمن إطلاق الحركات الخلوية ، عندها تنقسم الخلايا التائية الى عدة نسخ من الخلايا المؤثرة ، المخصصة للقضاء على الجرثوم ، في النهاية يبقى عدد قليل من هذه الخلايا مكونه ما يعرف بخلايا الذاكرة (Mummery cells) (Ebersole, 2003).

تتضمن الخلايا التائية مجموعات فرعية فريدة من الخلايا ، منها الخلايا التائية المساعدة Th والخلايا التائية السامة Cytotoxic T cell (Tc) ، اذ تشارك الخلايا التائية في تعديل الاستجابات المناعية ، التعاون مع الخلايا البائية في حث تخليق الجسم المضاد ، تحفيز إطلاق الحركات الخلوية للاتصال الخلوي لتنشيط الخلايا البلعمية و المساعدة في القضاء على العديد من مسببات الأمراض داخل الخلايا ، اذ تعبر معظم الخلايا التائية المنتشرة عن مجموعة من المستقبلات تعرف باسم عناقيد التمايز او كتلة التمايز Cluster of differentiation (CD) المنتشرة على سطحها ، منها CD2 و CD3 و CD4 على Th و CD8 على Tc (Singh, 2012).

10.2 دور الاستجابة المناعية في امراض اللثة

Role immune response in periodontal disease

يمثل تجويف الفم بوابة لمجموعة واسعة من التحديات الميكروبية ، اذ تقدم هذه البيئة مجموعة متنوعة من المنافذ ، بما في ذلك الغشاء المخاطي للفم واللسان و سطح الأسنان والتلوث اللثوي ، لإنشاء بيئات ميكروبية فريدة ، ففي الفم السليم يوجد توازن في اعداد الكائنات الجرثومية Bacterial Organisms ، التي تتنافس فيما بينها ، اذ يعمل المضيف على المحافظة على التوازن داخل تجويف الفم ، عن طريق مجموعة مختلفة من أنظمة الاستجابة المناعية ، والتي تمثل ثلاثة كيانات مترابطة اللعاب والمصل والجهاز المناعي لأنسجة اللثة ، والتي تعمل جميعها في الحفاظ على هذا التوازن ، كما اثبت ان السائل العنقي اللثوي وأنسجة اللثة تحتوي على مجموعة معقدة من الجزيئات والخلايا المناعية الفطرية والمكتسبة ، التي تساهم في تعزيز تفاعل المضيف مع البكتيريا وفي التوازن الصحي للفم (Karteva و Manchorova-Veleva, 2020).

بينت الدراسات وجود مجموعة من الجزيئات في السائل العنقي اللثوي ترتفع نسبتها مع امراض اللثة، وهي IL-10 و interleukin-1alpha (IL-1 α) و interleukin-1beta (IL-1β) و interleukin-8 (IL-8) و interleukin-6 (IL-6) و عامل نمو خلايا T بيتا (TGF-β) Transforming Growth Factor-beta و بروتين الجذب الكيميائي وحيد الخلية-11 Monocyte Chemoattractant Protein-11 (MCP-1) وعامل النخر الورمي ألفا (TNF-α) ، بالإضافة إلى ذلك أظهرت العديد من الدراسات وجود مستويات مرتفعة من مجموعة من

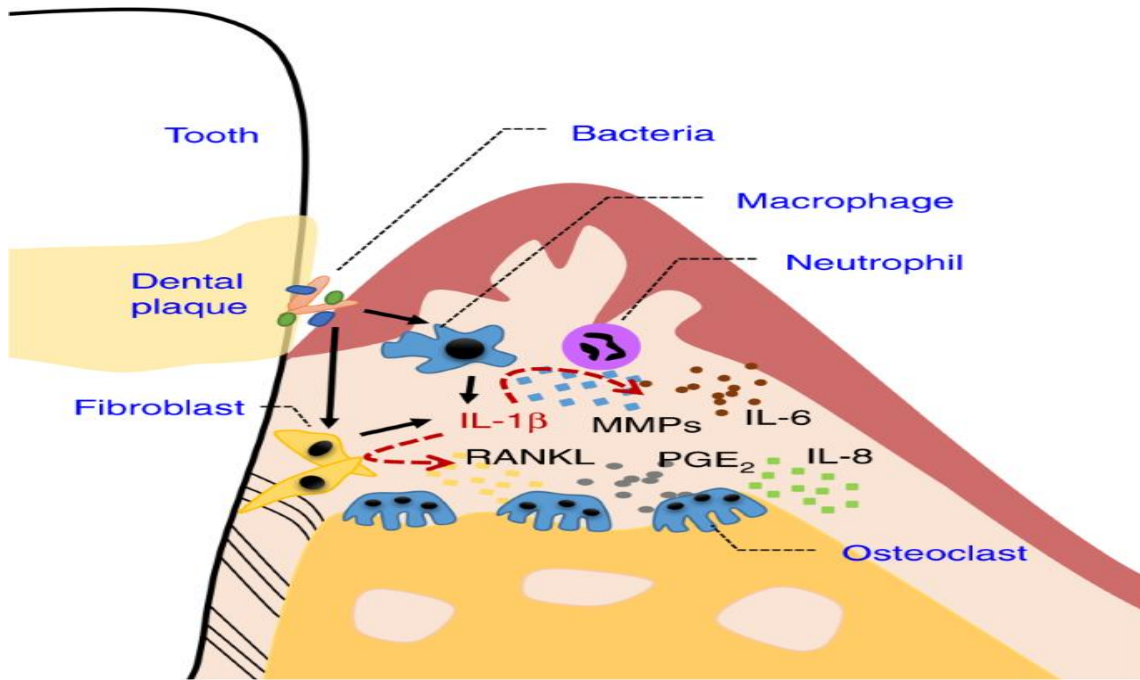
بروتينات الطور الحاد Acute-phase proteins مثل بروتين سي التفاعلي C-reactive protein (CRP) (Patel ، 2020).

الغرض الرئيس من استجابة المضيف هو منع الممرضات المسببة للأمراض المزمنة كالتهاب دواعم السن ، اذ تكون الاستجابة الالتهابية جزءاً من المشكلة و يمكن أن تسبب البكتيريا الغازية تلف الأنسجة اللثوية ، بشكل مباشر بوساطة الانزيمات collagenases والسموم الداخلية endotoxins التي تنتجها ، وبشكل غير مباشر من خلال إثارة الاستجابة المناعية ، وتتميز العملية الالتهابية التي تحدث في أمراض اللثة بترشيح infiltration الكريات البيض التي تحد من مستوى الغزو البكتيري وفي نفس الوقت قد يكون ضاراً بالأنسجة، توجد عدد من العوامل التي تعزز تجنيد recruitment الكريات البيض ، بما في ذلك المنتجات البكتيرية bacterial products و الحركات الخلوية cytokines و الاشارات المتبادلة cross-talk بين الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية ، الجواذب الكيمائية Chemokines ، وسطاء الدهون lipid mediators والمتمم complement (Muñoz-Carrillo وآخرون، 2019).

على الرغم من ان الاستجابة المناعية قد تبدو متشابهة ، إلا أنها في أنسجة اللثة تختلف تمامًا عن تلك التي تظهر في أماكن أخرى من الجسم ، في الغالب ، يرجع هذا إلى التشريح الفريد للثة والطابع الفريد للعدوى، اذ ان النسيج الضام مفصول من تجويف الفم بوساطة الظهارة المفصلية junctional epithelium التي تكون رقيقة نافذة لها قدرة حركية يمكن ملاحظتها بالنسبة للخلايا و السوائل الرائقة ، تسمح بتدفق السموم البكتيرية والوسائط الالتهابية ، اذ تشير الدراسات إلى أن العملية الدفاعية في اللثة تحدث استجابة لاتحاد مجموعه من الميكروبات الموجودة على سطح السن مع بعضها البعض لتشكل مستعمرات في الاغشية الحيوية (biofilm) (Ge وآخرون، 2013). ان كل ذلك يتناقض مع معظم الالتهابات الأخرى ، اذ يتعامل فيها العائل مع كائن حي واحد فقط (Tonetti و Van، 2013).

تمثل الاستجابة الأولية للعدوى البكتيرية في أنسجة اللثة المصابة ، تفاعل التهابي موضعي ينشط الجهاز المناعي الفطري ، وينتج عنها ، إطلاق مجموعة من الحركات الخلوية كـ $TNF-\alpha$ وغيرها من الوسائط ، اذ تجلب هذه الاشارات ، العدلات الى المنطقة المصابة ، و تقوم الاخيرة بأطلاق مواد كيميائية مضرّة تقتل الجراثيم وتؤدي النسيج المجاور ، كذلك تطلق الخلايا اللثوية المتضررة حركات خلوية اضافية ، لجلب مزيداً من الخلايا المناعية الى المنطقة كالعدلات والبلع ، ان انتشار الالتهاب و تجمع الخلايا الالتهابية في أنسجة اللثة يؤدي الى انتشار الالتهاب في المنطقة المجاورة للثة ، مما يؤدي الى اذى اكثر للثة و رباط دواعم السن و ضعف السن (Gustavo وآخرون، 2012). تجلب الاستجابة المناعية المزيد من الجريان الدموي الى النسيج

المتضرر مما يؤمن الغذاء للجراثيم ، فتنتهي الاستجابة المناعية والجراثيم الى ما يعرف بالتغذية الراجعة Feed back ، إذ يسبب توسع العدوى الى استجابة مناعية متزايدة الامر الذي لا يحطم الجراثيم ويزودها بالمزيد من الطاقة لتنمو، وتقوم الاستجابة المناعية ايضاً بتنشيط خلايا ناقضات العظام Osteoclasts Dissolve Bone والتي تبدأ بتفكيك العظم الداعم للسن مسببة ضعفة اكثر فأكثر (Isola وآخرون ، 2020) ، كما في الشكل (2-4).



الشكل (2-4): الاستجابة المناعية مع التهاب اللثة (Cheng وآخرون ، 2020).

11.2 بعض العوامل المناعية المؤثرة :-

1.11.2 بروتين سي التفاعلي (CRP) C reactive protein

بروتين بلازما متفاعل في الطور الحاد ينتج استجابة لمحفزات التهابية متنوعة واحد العلامات التي يتم اختيارها لمراقبة هذه الاستجابة ، إذ يعد من العلامات الاساسية لتشخيص الالتهابات الحادة (Jayaprakash وآخرون ، 2014). إذ يستخدم للتنبؤ والكشف المبكر عن أمراض اللثة (Shojaee وآخرون ، 2013).

اكتشف لأول مرة من قبل العالمين William tillet و Thoms Francis عام 1930 خلال دراستهم لمرضى يعانون من عدوى الالتهاب الرئوي العقيدية (Streptococcus pneumonia) ، يعد اول بروتين تم وصفه من بروتينات الطور الحاد (acute-phase protein) ، يتم تصنيعه من قبل خلايا الكبد ويصف على انه بروتين المرحلة الحادة على اساس الزيادة في تركيز البلازما خلال العدوى والالتهابات (Gupta وآخرون ، 2017).

يحفز إنتاج CRP بواسطة مجموعة العوامل المؤثرة كـ $TNF-\alpha$ و interleukin-1 (IL-1) و $INF-\gamma$ (interferon- γ) وعامل نمو الورم (growth factor tumor) (Kuciel-) (Lewandowska و اخرون ، 2020).

عمل بروتين CRP يكون متصلاً بالاستجابة المناعية الفطرية ، وتتشابه استجابته في جميع حالات العدوى و الالتهاب ، إذ يعمل على تنشيط نظام المتمم عبر المسار الكلاسيكي من خلال تفاعله مع الخلايا المناعية كخلايا البلعم الكبير وخلايا العدلة التي تؤدي دوراً مهماً في تنظيم وظيفة الجهاز المناعي، يزداد هذا البروتين عند تنشيط الخلايا التائية والبائية وNK وعند عملية الطهارة او الاستساعة (opsonisation) للمسببات المرضية والخلايا التالفة (Luan و Yao ، 2018).

يوجد بشكل طبيعي في البلازما بكميات صغيرة ويزداد بشكل كبير بحوالي 100 ضعف أو أكثر في غضون 72 ساعة بعد إصابة الأنسجة ، وقد يزداد بقدر 1000 ضعف أو أكثر في نطاق فترة أطول بعد التحفيز الالتهابي الحاد ، لذا يعتبر علامة حساسة ودقيقة لتقييم الالتهاب الحاد ، ووجد ان هنالك ارتباطاً وثيقاً بين مستويات CRP وشدة المرض والاستجابة للعلاج (Checchi و اخرون ، 2019) .

وجد ان هناك علاقة بين مستويات CRP والتدخين والسمنة والدهون الثلاثية و مرض السكري وأمراض اللثة ، إذ تم اكتشافه في مصل مرضى مصابين بالتهاب دواعم السن بمستويات أعلى بكثير من تلك الموجودة في الأشخاص غير المصابين بالتهاب دواعم السن ، بالإضافة الى وجود أدلة متزايدة على أن العلاج الفعال للثة يمكن أن يخفض مستويات CRP في الدم (Podzimek و اخرون ، 2015).

2.11.2 نظام المتمم Complement system

يمثل نظام المتمم شبكة تفاعلية من الجزيئات القابلة للذوبان والمرتبطة بسطح الخلايا و داخل الخلايا التي تنشط وتضخم وتنظم المناعة والالتهاب ، توجد في المصل بصورة غير فعالة (Inactive) ، لكن بفعل محفزات مختلفة تصبح نشطة (activation) قادرة على مهاجمة الغازيات متحولة الى مواد سامة مكسرة للخلايا المتضررة قاتلة للجراثيم ، كذلك تعتبر جزءاً من النظام المناعي الفطري و تضم حوالي اكثر من 50 بروتيناً من بروتينات البلازما المختلفة (Leffler و اخرون ، 2014).

تعد خلايا الكبد المصدر الرئيس لإنتاج بروتينات المتمم فضلاً عن الخلايا البلعمية والخلايا الوحيدة والخلايا الظهارية للقناة المعوية والقناة البولية التناسلية ، أسهمت أيضاً في إنتاج هذه البروتينات (Merle و اخرون ، 2015).

يعتمد دفاع المضيف والالتهاب بشكل أساس على نظام المتمم إذ يقوم بدور مهم في إتمام فعالية الجهاز المناعي ، والسيطرة على التفاعلات الالتهابية وتنظيم الاستجابة المناعية ، بالإضافة الى ذلك يقوم بتطويع الخلايا الالتهابية وتنشيطها و التطهير الجرثومي وإزالة حطام الخلايا المتضررة وتخليص الجسم منها ، يدمج وينسق الاستجابة المناعية الفطرية و المكتسبة عن طريق تنظيم تنشيط كل من الخلايا البائية والخلايا التائية ، إما بشكل مباشر أو من خلال التأثير على الخلايا APC ، على الرغم من أثره الوقائي الفاعل ، الا انه قد يتسبب في تفاقم تلف الأنسجة الالتهابية عند فرط نشاطه أو إلغاء تنظيمه ، إما عن طريق مسببات الأمراض أو بسبب عيوب وراثية متأصلة في العائل (Hajishengallis وآخرون ، 2019).

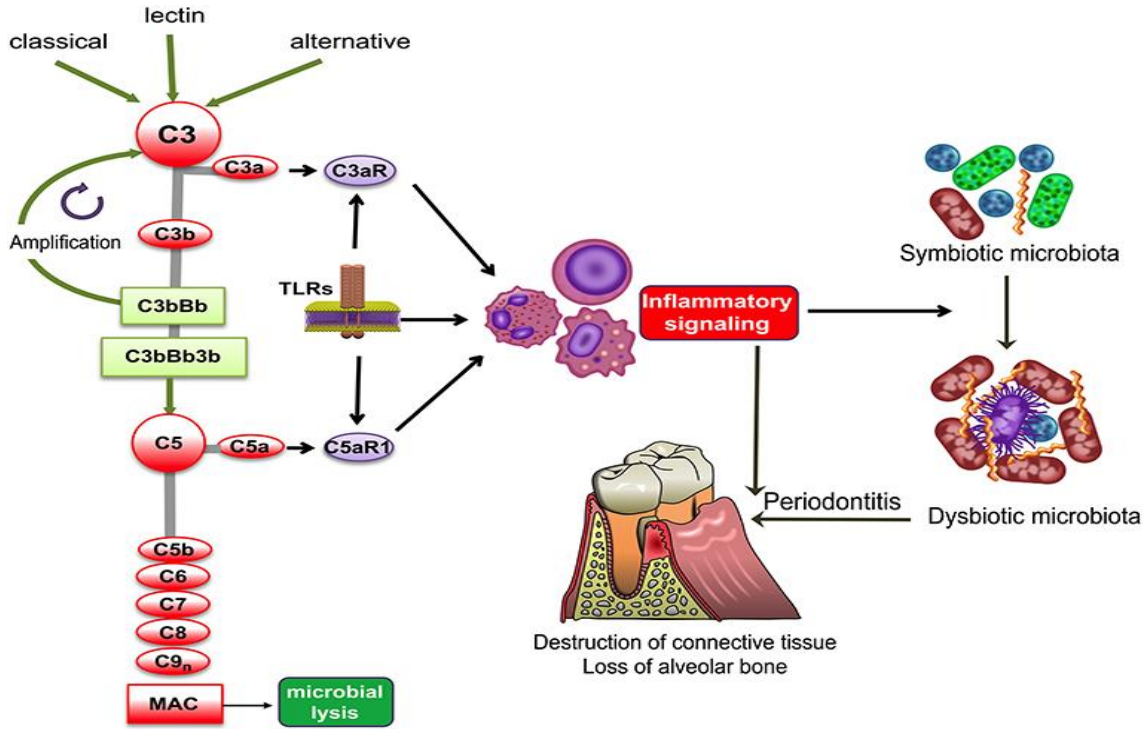
تتفاعل بروتينات المتمم مع بعضها البعض لتشكيل العديد من المسارات النشطة المختلفة ، فيتم تفعيل النظام المتمم (Activation of Complement System) من خلال ثلاثة مسالك ، التقليدي Classical pathway الذي ينشط بوجود المعقد المناعي (الضد والمستضد) ، والمسلك البديل Alternative pathway الذي ينشط تحت تأثير بعض الانزيمات التي تنتجها بعض البكتيريا ، واخيراً مسلك اللكتين Lectin pathway الذي ينشط بوجود المعقد - MBL microorganism complex ، وتلتقي المسالك جميعها في نقطة واحد وهي تنشيط قطعة المتمم C3 (Caruso وآخرون ، 2020) . كما في الشكل (2-5) .

يعد المتمم الثالث (C3) و المتمم الرابع (C4) Complement protein third and fourth ، من أكثر مكونات نظام المتمم أهمية ، إذ ان C3 عبارة عن بروتين سكري ، موجود في البلازما والسوائل الجسمية الأخرى ، له دور مهم في العمليات الالتهابية (Maekawa وآخرون ، 2014). وهو عبارة عن بيتا غلوبولين وزنه الجزيئي 180.000 دالتون ، يعد البروتين الرئيسي في تنشيط وتنظيم نظام المتمم (Vedel-Krogh وآخرون ، 2021). عند حصول نقص في تكوين هذا الجزء من المتمم يحدث تكرار في الالتهابات الحادة والاصابات الجرثومية ، يصل تركيزه في مصل الدم حوالي 70% من نسبة بروتينات المتمم الأخرى ، لذا يعد من أكثر البروتينات تركيزاً في المصل (Zhang وآخرون ، 2020) .

يلعب C3 دوراً مهماً في الاستجابة المناعية والالتهابية التي يتم تنظيمها أثناء مرض التهاب اللثة ، إذ يعكس وجوده في المصل والسائل العنقي اللثوي حالة وشدة المرض (Sridharan و Sravani ، 2019).

اما C4 عبارة عن بيتا غلوبولين يصل وزنه الجزيئي الى 206.000 دالتون و يعتبر جزءاً من المسلك التقليدي في تفعيل منظومة المتمم وعند حصول نقص في تكوين هذا الجزء من المتمم

يحدث عدداً من اضطرابات الالتهابية (autoimmune disorders) (Weinstein) وآخرون ، (2021).



الشكل (5-2): تفعيل نظام المتمم في التهاب دواعم السن (Hajishengallis وآخرون ، 2019).

3.11.2 الكلوبولينات المناعية (Immunoglobulin Ig)

الكلوبولينات المناعية أو كما تُعرف شيوحاً بالأجسام المضادة (Ab) antibodies ، عبارة بروتينات سكرية (Glycoproteins) تنتجها خلايا الدم البيض بالأخص الخلايا اللمفاوية البائية (B-lymphocytes) خلال الاستجابة المناعية بعد التعرض الثاني للمستضد نفسه (Antigen) (Sun وآخرون ، 2020).

يستخدم الجهاز المناعي Ab في التعرف على الجسم الغريب الداخل الى الجسم خلال الاستجابة المناعية المكتسبة ، إذ يكون لـ Ab خصوصية (Specificity) عالية في التعرف على المستضد الهدف (target antigen) ، يرتبط الجسم المضاد بالمستضد الخاص به في جزء معين يعرف بالمحددة المستضدية (Epitope) ، يسبب هذا الارتباط عملية تدعى بالتلازن (Agglutination) أو الترسيب (Precipitation) لمعقد الضد - المستضد (antigen-antibody complex) (Houen و Trier ، 2020).

تفرز الـ Ab في مصل الدم والسوائل النسيجية إذ ترتبط بالمواد الغريبة التي تهاجم الجسم كالسموم ، ومسببات الأمراض المختلفة مما يعمل على تثبيط نشاطها وتلافي المخاطر الصحية

الناجمة عنها، وتُعرف هذه العملية بالتعادل (Neutralization) ، كما انها تعمل على تنشيط عملية تحطيم الخلايا البكتيرية بآلية التحلل (Lysis) عن طريق إحداث ثقب في الجدار الخلوي للخلية البكتيرية مما يؤدي إلى تدميرها ، كما تسهل الـ Ab عملية ابتلاع وهضم المواد الغريبة التي تغزو الجسم بواسطة الخلايا البلعمية (Schroeder و Cavacini ، 2010).

توجد الاجسام المضادة اما على شكل قابل للذوبان (Soluble form) يفرز من قبل الخلايا البلازمية في الدم والسوائل الجسمية الاخرى او على شكل مرتبط بغشاء الخلايا (- Membrane bound form) عن طريق مستقبلات معينة ، فعند ارتباطه بسطح B-Cells ، تعرف عندها بـ مستقبلات الخلايا البائية (B-cell receptors) تعمل هذه المستقبلات على تسهيل تنشيط الخلايا البائية وانقسامها اما الى خلايا بلازما (Plasma cells) تنتج بدورها نسخ مختلفة من الاجسام المضادة تهاجم اجزاء مختلفة من الجرثوم ، او الى خلايا ذاكرة (B Memory Cells) لها القابلية على التعرف بسرعة ودقة على مستضد واجهه الجسم من قبل ومن ثم بدء استجابة مناعية مناسبة له (Akkaya وآخرون، 2020) .

1- الكلوبولين المناعي M (IgM)

هو اول جسم مضاد يصنع في الجسم لمحاربة عدوى جديدة ، إذ يمثل الصنف الاساس في الاستجابة المناعية الاولى (Primary immune response) و يتميز بضخامة حجمة مقارنة بالأصناف الاخرى (Platt و Cascalho ، 2015) .

يبلغ وزنه الجزيئي (900.000) دالتون ، يوجد IgM اساساً في الدم والسائل الليمفاوي ، إذ تصل نسبته حوالي 10% من مجموع الكلوبولينات المناعية في مصل الانسان الطبيعي ، يتركب من خمس وحدات ثانوية (Pentamer) والسلسلة الثقيلة له من نوع ميو μ ، يؤدي دوراً مهماً في الدفاع عن الجسم ضد البكتيريا والفايروسات ، وفي عملية تثبيت المتمم (Fixation Complement) وتفاعلات التلازن إذ يعد كفوفاً في تلازنه مع الاحياء المجهرية (Key) وآخرون ، 2020).

يعمل IgM كذلك على ترسيب C3b على سطح الخلايا المستهدفة معززاً بذلك عملية البلعمة ، ويعد IgM اول الاجسام المضادة التي تنتج في جسم الجنين ولكن لا يستطيع عبور المشيمة بسبب ضخامة حجمة وعدم امتلاكه مستقبلات خاصة به على سطح خلايا المشيمة (Srinivasan و آخرون، 2012) . وأن وجوده في طفل حديث الولادة ، يعد دليلاً على ان هنالك اصابة في داخل الرحم (intra-uterine infection) (Pomorska-Mól وآخرون، 2020) .

2- الكلوبولين المناعي G (IgG)

عبارة عن بروتين سكري ، يمتاز بقدرته الفائقة على الانتشار بين الانسجة ، إذ يبلغ وزنه الجزيئي (150.000) دالتون ، و يتركب من وحدة بنائية واحدة (monomere) والسلسلة الثقيلة له من نوع كما γ ، وهو أكثر أنواع الأجسام المضادة شيوعاً في بلازما الدم حيث يمثل حوالي 80-85% من نسبة الغلوبولين المناعي البشري (Xu و اخرون ، 2020b).

يمثل IgG الصنف الاساسي في الاستجابة المناعية الثانوية (Secondary immune response) ، إذ يقوم بالعديد من الوظائف منها ، انه يؤدي دوراً مهماً في عملية الطهارة لتعزيز عملية البلعمة بواسطة المستقبلات الموجودة على سطح الخلية البلعية ، وله القدرة على اختراق المشيمة وتزويد الجنين بالحماية من الميكروبات ، لذا يكون تركيزه عالي في مصول حديثي الولادة ومنحهم مقاومة ضد الاحياء الدقيقة (Melnick و Adelberg's ، 2007).

يقوم IgG كذلك بحماية الجسم عن طريق قيامه بعملية أبطال مفعول السموم ومعادلتها وطردها من الجسم والارتباط بالمسببات المرضية كالبكتريا والفايروس ومنعها من الالتصاق والدخول في داخل خلايا الجسم ، والاسهام في تثبيت نظام المتمم بتنشيط المسلك التقليدي ونتاج عوامل الجذب الكيميائية C5a و C3a التي تعزز عملية ابتلاع الجسم الغريب وتحفيز اطلاق الحركات الخلوية الاخرى في حالة الالتهاب ، كما انه يساعد NK على قتل الخلايا المتضررة والية حل الخلايا المعتمد على وجود Ab (Antibody- dependent cell cytolytic) من خلال التصاقه بسطوح هذه الخلايا عبر مستقبلات خاصة به ، ويعمل كذلك على زيادة قابلية الخلايا على القيام بعملية الطهارة (Kulshrestha و اخرون ، 2013).

ربط Gomez-Bañuelos و اخرون (2020) امراض اللثة مع التهاب المفاصل الروماتزمي والاجسام المضادة IgG و IgM فوجد ارتفاع في مستويات تلك الاضداد في المرضى الذين يعانون من التهاب اللثة . لاحظ Buhlin و اخرون (2015) ان هنالك ارتباط ما بين التهاب دواعم السن والمستويات العالية لـ IgG و IgM ومسببات الامراض المشتقة من المضيف . بين Sakai و اخرون (2001) ان المرضى الذين يعانون من أمراض اللثة لديهم ارتفاع في مستويات IgG .

4.11.2 الحركات الخلوية Cytokines :

هي جزيئات ذائبة ذات طبيعة بروتينية سكرية (Glycoprotein) منخفضة الوزن الجزيئي اقل من 80 كيلو دالتون ، عند حصول الاصابات المرضية تستخدمها الخلايا للتواصل مع بعضها الاخر ، فهي بمثابة وسائط خلوية تقوم بنقل الاشارة ما بين خلايا

الجهاز المناعي ، وكأداة اتصال ما بين الخلايا المناعية وخلايا الجسم الأخرى خلال الاستجابة المناعية (Alper و Wine ، 2012).

تعرف الحركات الخلوية أيضاً بأنها عبارة عن ببتيدات عديدة صغيرة ، تمتلك مجموعة واسعة من الخصائص الالتهابية والمناعية والتمثيل الغذائي ، التي تنتجها مجموعة واسعة من الخلايا كخلايا البلع الكبير ، و الخلايا الوحيدة ، والخلايا التحشيرية ، والخلايا الليمفاوية ، والعدلات ، والخلايا البطانية (Fajgenbaum و June ، 2020).

يحفز وجود الميكروبات في تجويف الفم الى اطلاق شبكة من الحركات الخلوية التي تؤدي دوراً مهماً في المشاركة في كل من مظاهر الاستجابات المناعية الفطرية والمكتسبة قبل وبعد الالتهاب ، إذ تؤدي دوراً كبيراً في تنظيم هذه الاستجابة ، من خلال تطويع خلايا مناعية محددة وجذبها الى موقع الالتهاب والسيطرة على مسببات المرضية ، إذ يكون عملها أما ذاتياً (Autocrine action) على الخلية ذاتها المنتجة لها أو قد تعمل على بقية الخلايا الهدف المجاورة للخلية المنتجة لها فتسمى (Paracrine action) ، أو يكون عملها هرمونياً (Endocrine action) أي تعمل بعيداً عن الخلايا المنتجة لها (Pan وآخرون ، 2019) .

تحدث الحركات الخلوية تأثيرها على الخلايا الهدف عن طريق ارتباطها بمستقبلات خاصة بها على الخلايا Specific cell surface receptor ، وتكون عملية ارتباطها بالمستقبلات قوية جداً (High affinity) مما يجعلها حساسة للتراكيز القليلة ، و بعد حصول الارتباط تؤثر الاشارات الداخل خلوية المنقولة (Intracellular signaling) على وظيفة تلك الخلايا فأما ان تقوم بتنشيطها او تثبيطها لإزالة المستضدات الغريبة (Ferreira وآخرون ، 2018).

تتفاعل الحركات الخلوية مع بعضها البعض بشكل معقد فقد تكون مضافة التآزر (synergism) أي عمل حركتين خلويين أو أكثر على نفس الخلية يؤدي الى تضخيم الفعل ، أو التضاد (Antagonism) وجود وسيطين أو أكثر يؤثران على نفس الخلية ولكن بفعل مضاد للأخر ، أو قد تكون متعددة الاستجابة (Pleiotropy) أي ان الحركي الخلوي الواحد قدرة في احداث عدة تأثيرات معينة (Gomes وآخرون ، 2016).

تنتج الحركات الخلوية استجابة لعدد من العوامل المناعية والالتهابية والعوامل المسرطنة من قبل مدى واسع من خلايا الجسم المناعية وغير المناعية (Garlanda وآخرون ، 2013) .
توصف الحركات الخلوية على اساس وظيفتها والخلايا التي تقوم بإنتاجها ، الى حركات خلوية Monokines تفرز من الخلايا الوحيدة النواة Mononuclear phagocytes ، وحركات لمفاوية Lymphokines تنتج من الخلايا اللمفاوية lymphocytes و البين

ابيضاضي Interleukins لان الخلايا الدم البيضاء leukocytes تقوم بإنتاجها ، وإلى الحركات الكيميائية Chemokines (Zlotnik ، 2020).

بينت دراسة أجريت لمجموعة من البالغين في مجموعات سكانية مختلفة ان التحدي البكتيري في اللثة يؤدي إلى تفاقم إنتاج الحركات الخلوية من خلال ظاهرة اللثة ، مما يؤدي إلى التهاب غير مسيطر عليه ، يؤدي إلى فقدان الأسنان (Silva وآخرون ، 2015). إذ تعد زيادة مستويات الحركات الخلوية في اللعاب والسائل العنقي اللثوي للمرضى المصابين بأمراض اللثة سمة مميزة لبدء هذه الأمراض والحفاظ عليها (de وآخرون ، 2008). أظهرت بعض الدراسات أن النشاط الحيوي لمجموعة متنوعة من الحركات الخلوية قد تكون مرتبطة بشكل مباشر بتحطيم اللثة وتحطيم الكولاجين وارتشاف العظم السنخي (alveolar bone resorption) (Sakalauskiene وآخرون ، 2014).

وفي دراسة أخرى أظهرت أن عينات المصل في مرضى مصابين بالتهاب دواعم السن المزمن كان لها تغيرات مميزة كبيرة في مظاهر الحركات الخلوية ، ولا يوجد ارتباط بين تركيز الحركات الخلوية والمعايير السريرية للمريض ، وقد وجدت هناك علاقة معنوية بين شدة الإصابة ومستوى الحركات الخلوية (Vahabi وآخرون ، 2018).

1.4.11.2 عامل النخر الورمي الفا (TNF-α) Tumour Necrosis Factor-alpha

عزل TNF لأول مرة في المختبر عام 1975 ، واكتشف انه جزيء يتسبب في نخر الاورام و بناءً على ذلك جاءت تسميته بعامل النخر الورمي ، ولوحظ بعد ذلك أن خلايا الجهاز المناعي تعزز تعبير TNF، إذ تضم عائلة TNF مجموعة من الحركات الخلوية مايقارب أكثر من 40 عضوا من ابرزها هو TNF-α و TNF-β ، وان ارتباط هذه العائلة من الحركات الخلوية بمستقبلات خاصة يؤدي إلى تفاعلات التهابية خاصة (Ma وآخرون ، 2016).

TNF-α عبارة عن بروتين وزنة الجزيئي 17 كيلو دالتون ، مكون من 157 حامض

اميني يتم إفرازه بشكل أساسي كـ nonglycosylated type II مرتب على شكل

homotrimer في بلازما الدم (Guadagni وآخرون ، 2007).

على مدار العقود الماضية تم اكتشاف عدة مستقبلات لـ TNF-α ، لكن من ابرزها مستقبلان هما TNFR1 و TNFR2 ، وانجذاب TNF-α للمستقبل الثاني R2 يكون أكثر بخمس اضعاف انجذابه للمستقبل الاول R1 ، مهمة في التفاعلات الالتهابية ، إذ يرتبط الحركي الخلوي بالمستقبلات ، ويحث على تجنيد البروتينات المهمة للعملية المناعية (Wajant و Siegmund ، 2019). للمستقبل الاول وحدة فرعية هي P60 عبارة عن

بروتين مكون من 60 حامض اميني ، يتم التعبير عنه على سطح كل انواع الخلايا ، اما للمستقبل الثاني الوحدة الفرعية P80 ، عبارة عن بروتين مكون من 80 حامض اميني ويتم التعبير عنه فقط على سطح الخلايا المناعية (Agarwal وآخرون ، 2006).

ينتج $TNF-\alpha$ بواسطة العديد من انواع الخلايا ، كالخلايا البلعمية النشطة ، NK ، الخلايا الوحيدة والخلايا البدنية وغيرها من الخلايا ، و يحفز إنتاجه من قبل العديد من العوامل المختلفة كالارتباط بعديد السكاريد الدهني الممرض Lipo-poly saccharide (LPS) وغيرها من الاجزاء بواسطة المستقبلات الشبيهة بـ (TLRs) Toll-Like Receptors ، ويحفز أيضاً بواسطة الحركيات الخلوية الاخرى كالـ $IFN-\gamma$ و IL-2 (Brenner وآخرون ، 2015).

عند الإصابة الشديدة ، يتم إنتاج $TNF-\alpha$ على نطاق واسع ، فيؤدي إلى حدوث صدمة أو انخفاض في ضغط الدم بسبب تقليل توتر عضلات الأوعية الدموية وانقباض عضلة القلب ، بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن يقلل هذا العامل التركيزات العالية للجلوكوز في الدم ، ويسبب تجلط الدم داخل الأوعية ، ويُعرف عامل نخر الورم أيضاً باسم endogenous pyrogen لأنه يعزز الحمى عن طريق تحفيز خلايا منطقة ما تحت المهاد لإنتاج الـ prostaglandins (Kallioliis و Ivashkiv ، 2016).

لـ $TNF-\alpha$ وظائف فسيولوجية عديدة ، إذ يشارك في الكثير من الادوار المناعية والالتهابات الجهازية والموت المبرمج ، إذ يؤدي دوراً رئيساً في تنظيم التفاعلات الالتهابية ، وتدمير الانسجة ، فعند وجوده بتركيز قليلة يمكن ان يؤثر على خلايا الدم البيضاء والخلايا الطلائية والتي بدورها تؤدي الى حدوث الاستجابة الالتهابية و انخفاض العدوى (infection) (Sedger و McDermott ، 2014). اما عند وجوده بتركيز متوسطة فإنه يتوسط التأثير الجهازى للالتهاب ، بينما تقود المستويات العالية منه الى ما يعرف بالصدمة السمية (Septic shock) والتي لها تأثيرات كبيرة في حدوث الاستجابة المناعية الالتهابية والى الكثير من الأمراض ومنها السرطان (Hammam وآخرون ، 2013). كذلك يقوم بتنشيط الخلايا المناعية وجذبها إلى مواقع الإصابة وتحطيم مسببات المرضية كالبكتيريا والفيروسات ، كجذب كريات الدم البيض ، عن طريق تحفيز الخلايا المبطنة للوعاء الدموي لإفراز جزيئات معينة كالـ (ligands و selectins) تساعد على التصاق خلايا الدم البيض بالوعاء الدموي لمواقع الانتفاخ واستكمال الاستجابة المناعية عن طريق تحفيز إنتاج الكيموكينات (chemokines) التي تزيد من اقتراب خلايا الدم البيض الى مستقبلاتها ،

والتعبير عن IL-1 ، وتنشيط وظيفة الخلايا المناعية في قتل الميكروب (microbicidal) (Ding وآخرون ، 2014).

لوحظ ان هناك زيادة في مستويات لـ IL-1 β و TNF- α في لعاب مرضى مصابين بأمراض اللثة ، وارتبطت هذه الزيادة ببداية المرض وشدته ، وانخفضت مستوياتهما استجابةً لعلاج اللثة ، لذا يمكن أن يكون IL-1 β و TNF- α هو احد المؤشرات الحيوية المهمة في اكتشاف أمراض اللثة (Gomes وآخرون ، 2016). وفي دراسة أخرى وجد ان TNF- α يلعب أدوارًا مهمة في حدوث التهاب دواعم السن وتطوره (Deng و Zhang ، 2019).

2.4.11.2 البين ابيضاضي (IL) Interleukins

هو مجموعة من البروتينات المفردة ذات التراكيب والوظائف المختلفة ، ترتبط بمجموعة من المستقبلات وتشارك في الاتصال بين خلايا الدم البيض ، إذ ترتبط ارتباطاً وثيقاً بتنشيط وكبح جهاز المناعة وانقسام الخلايا ، إذ يتم تسمية Interleukins بمختصر IL بالإضافة إلى الرقم. وبدأ تسمية الإنترلوكينات على التوالي وفقاً لتاريخ اكتشافها (Akdis وآخرون ، 2011). يتم تجميع ILs هذه في عوائل وفقاً للتماثل التسلسلي والتشابه في سلسلة المستقبلات أو الخصائص الوظيفية (Catalan-Dibene وآخرون ، 2017).

شوهدت الانترلوكينات لأول مرة في خلايا الدم البيض كما وجد انها تساعد الجهاز المناعي على أداء وظيفته خلال الاستجابة المناعية ، يتم تصنيع الإنترلوكينات في الغالب عن طريق الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة (CD4+) وخلايا البلعم الكبير والخلايا البطانية والوحيدة التي تعمل على طرد او تحطم البكتيريا والمواد الضارة الأخرى التي تدخل الجسم (Vaillant و Quirie ، 2020).

1- البين ابيضاضي العاشر (IL-10) Interleukin-10

هو حركي خلوي مضاد للالتهاب (Anti-inflammatory cytokine)، ينتج من الخلايا المناعية ، بالدرجة الاولى من الخلايا الوحيدة (Monocytes) وبدرجة اقل من الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني (Th2) والخلايا التائية المنظمة (regulatory T-cells) وكذلك الخلايا البدينة (mast cells) خلال الاستجابة المناعية (Belghith وآخرون ، 2018). وقد ينتج ايضاً من الخلايا غير المناعية كـ الخلايا السرطانية ، الخلايا الظهارية (Epithelial cells) و الخلايا الكرياتينية (Keratinocytes) (Morhardt وآخرون ، 2019).

يحفز انتاج الـ IL-10 من قبل الكثير من العوامل الداخلية والخارجية كـ TNF- α و السموم الداخلية (Endotoxins) و يعد من الحركيات الخلوية المضادة للالتهاب (Anti-inflammatory) ، إذ يمارس تأثيره المضاد عن طريق تثبيط العديد من الحركيات الخلوية

كـ كالجاذبات الكيميائية (chemoattractant) والبادئة للالتهاب (Pro inflammatory) كـ TNF- α و IL-6 و IL-2 الانشطة الحيوية على الخلايا المستهدفة (Geng وآخرون ، 2018). يؤدي دوراً مهماً في حفظ التوازن لدى الجهاز المناعي من خلال تثبيطه لمجموعة واسعة من الاستجابات الالتهابية و يحد من انتاج الحركيات الخلوية المحفزة للالتهاب و يعد من العوامل المثبطة للمناعة الخلوية والمحفزة للمناعة الخلوية ويساهم في تطور الالتهابات من الحادة الى المزمنة ، (Sabat وآخرون ، 2010).

خلال الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة تبين ان هناك عدداً كبيراً من الخلايا يمكن ان تعبر عن انتاج (IL-10) وهي الخلايا البدينة و الخلايا العدلة و الخلايا التشنجيرية و NK و الخلايا الوحيدة و الخلايا البائية و الخلايا التائية المساعدة من النوع (TH1، TH2 و TH17) و خلايا CD8 و CD4 (Bijjiga و Martino ، 2013).

تشير نتائج دراسة Fenol وآخرون (2014) ان مستويات IL-10 في مصول مرضى يعانون من التهاب اللثة أعلى من الذين تطورت حالتهم إلى التهاب دواعم السن ، بينما كان مستواه في مصول الاصحاء أقل مما يشير إلى دور العوامل البكتيرية في بدء استجابة IL-10 و كذلك الدور الوقائي له في الحد من تطور التهاب اللثة إلى التهاب دواعم السن .

2- البين ابيضاضي الثالث والعشرون (IL-23) Interleukin-23

تضم عائلة IL-12 مجموعة من الحركيات الخلوية بما في ذلك IL-12 و IL-23 و IL-27 و IL-35 ، إذ تشترك اعضائها في سمات تركيبية ، وتختلف في خصائص وتأثيرات معينة ، خصوصاً IL-23 و IL-12 عبارة عن حركيات خلوية مؤدية للالتهابات (pro-inflammatory) يتم إنتاجها استجابة للمسببات المرضية ، والتي تعتبر ضرورية لتمييز بين الخلايا الاصل (CD4 T naïve cells) (Côté-Daigneault وآخرون ، 2015). و بالرغم من كون IL-23 و IL-12 ينتميان لنفس العائلة ولديهما بنية متشابهة ولكن يختلفان تماماً في عملية تمايز الخلايا Th (Goriely وآخرون ، 2008).

IL-23 هو حركي خلوية غير متجانس (heterodimeric) ، وزنة الجزيئي 1900 كيلو دالتون ، يرتبط بنوعين من المستقبلات الاول هو IL-23R و الثاني IL-12 R β 1 ، إذ يكون الاخير مستقبل معقد غير متجانس مشترك لكل من IL-12 و IL-23 ، ولكل مستقبل وحدة فرعية ، فللمستقبل الاول الوحدة فرعية p19 ، يتم التعبير عنه على سطح الخلايا APC والخلايا التائية الذاكرة (memory T cells) والخلايا البطانية ، وللمستقبل الثاني الوحدة فرعية p40 ، يتم التعبير عنه على سطح الخلايا APC كخلايا البلعم الكبير والوحيدة و

DCs ، ويتطلب تكوين IL-23 النشاط تخليق كلتا الوحدتين الفرعيتين داخل نفس الخلية (Tang وآخرون ، 2012).

يعد IL-23 جهاز إنذار أو ناقوس خطر (alarmin cytokine) إذ أنه يتحرر مباشرة بعد حصول تلف في الخلايا (cellular damage) ، و يشارك بشكل رئيس في الاستجابة المناعية الثانية ، ويعمل على الخلايا المناعية كـ الخلايا Th2 و الخلايا للمفاوية الفطرية innate lymphoid cell-2 (ILC2) وخلايا البلعم الكبير المنشطة المستقطبة (activated M2 polarized macrophages) ، ويتم التعبير عنه بواسطة العديد من الخلايا كـ الخلايا الوحيدة و الخلايا الكيراتينية والظهارية و البطانية (endothelial cells) (Menter وآخرون ، 2021).

يقوم IL-23 بوظائف حيوية عديدة ، إذ له القدرة على تحفيز توسيع الخلايا التائية المساعدة من النوع 17 (Th17) بشكل فعال ، ومسؤول عن العديد من الاستجابات المناعية الذاتية الالتهابية (inflammatory autoimmune responses) ، بالإضافة الى ذلك يؤدي دوراً رئيساً في التنظيم المركزي للآليات الخلوية المشاركة في التهاب (Lupardus و Garcia ، 2008).

يعد IL-23 ، الحجر الاساس في الطور المؤدي للالتهاب (pro-inflammatory) بعملية تطور الأمراض الالتهابية المزمنة ، كما تعد العواقب المرضية للإنتاج المفرط له مرتبطة بقدرة على تحفيز و إنتاج الوسائط الالتهابية ، مثل IL-17 و IL-22 و Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor (GM-CSF) (Pastor-Fernández وآخرون ، 2020).

يتم إنتاج IL-23 بصورة رئيسة من الخلايا البلعمية النشطة و DCs ، الموجودة في الأنسجة المحيطة للجلد والغشاء المخاطي في الأمعاء والرئة كـ مركب معقد ثنائي الكبريتيد (disulphide - linked complex) مرتبط مع متعدد الببتيد p19 (polypeptide) والذي يرتبط بدوره بالبروتين (protein p40) (Gerosa وآخرون ، 2008).

يتم التحكم في إنتاج IL-12 و IL-23 بواسطة DCs و prostaglandin E2 ، الذي بدوره يعزز الاستجابات الالتهابية (Hayashi وآخرون ، 2010) . إذ تم تحديد زيادة كبيرة في إطلاق IL-23 و Th17 من قبل DCs واللذين يعدان وسطين حيويين في المناعة الذاتية وعلم الأمراض الالتهابي (Wang وآخرون ، 2011).

بينت Suárez وآخرون (2020) خلال دراسته ان المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن والذين لا يعانون من امراض اخرى ، يتميزون بزيادة Th17 والتي تكون موجبه

لمستقبل (IL-23 R) في المصل ، بينما تكون نسبتها سالبة للمستقبل نفسه في مصل الاصحاء ، إذ تبدو انها غير متأثرة بوجود او عدم وجود التهاب دواعم السن المزمن . كما وجد ان هناك قدراً كبيراً من البيانات التي تشير إلى دور IL-23 في بدء وتطور أمراض اللثة (Himani وآخرون، 2014).

في دراسة اخرى وجد Althebeti وآخرون (2018) أن IL-23 يزداد في المواقع المصابة بأمراض اللثة ، مما يشير إلى أن IL-23 قد يكون له دور في تطور التهاب اللثة والتهاب دواعم السن ، إذ وجد ان هناك زيادة ذات دلالة إحصائية في تركيز IL-23 في الدم و السائل العنقي اللثوي لدى الاشخاص المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن ، لذلك ، قد يكون لـ IL-23 دور في التسبب في هذا المرض .

3 . المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3 الاجهزة والمواد Instruments and Materials

1.1.3 الاجهزة المستعملة Instruments

استعمل في هذه الدراسة كل من الأجهزة المبينة في الجدول (1-3)

جدول (1-3) الاجهزة المستعملة

ت	الاجهزة	المنشأ	الشركة المصنعة
1	جهاز الطرد المركزي	Centrifuge	المانيا Hettich
2	جهاز الاليزا	ELISA system	المانيا Human
3	جهاز الغسل	ELISA washer	المانيا Human
4	جهاز القراءة	ELISA reader	المانيا Human
5	مجمدة	Deepfreeze -20 C°	تركيا Beco
6	مجهر ضوئي مركب	Compound Microscope	اليابان Olympus
7	هزاز	Shaker	ايطاليا Khan shaker
8	الحاضنة	Incubator	المانيا Memmert
9	المؤقت	Timer	اليابان Casio

2.1.3 الادوات المستعملة Equipment

استعملت الادوات التالية في الدراسة كما في الجدول (2-3)

جدول (2-3) الادوات المستخدمة في الدراسة

ت	الادوات	المنشأ	الشركة المصنعة
1	محاقن نبيذة بحجم 5 مل	Disposable Syringes	الصين Changzhon
2	تورنكا	Tourniquet	سوريا Medicdlect
3	انابيب اختبار	Test Tube	المانيا Labcco
4	انابيب دقيقة	Eppendorf Tubes	المانيا Grenier

Apel	الصين	Cover Slides	اغطية شرائح	5
Bioneer	كوريا	Rack Tube	حامل انابيب	6
Sterillin	امريكا	Pipette Tips	رؤوس ماصات	7
Citoclase	الصين	Slides	شرائح زجاجية	8
Boehring	المانيا	Lens	عدسة مكبرة	9
Biokit	فلندا	Micropipette	ماصات دقيقة	12
Slamed	المانيا	Multi-channel pipette	ماصة متعددة	13

3.1.3 العدد المختبرية Laboratory kit

جدول (3-3) العدد المختبرية المستعملة

الشركة	المنشأ	العدد المختبرية	ت
Bussero (Milano)	ايطاليا	C3 Kit single Radial Immunodiffusion plate	1
Bussero (Milano)	ايطاليا	C4 Kit single Radial Immunodiffusion plate	2
Bussero (Milano)	ايطاليا	IgG Kit single Radial Immunodiffusion plate	3
Bussero (Milano)	ايطاليا	IgM Kit single Radial Immunodiffusion plate	4
Spinreact	المانيا	C-Reactive protein Test Kit By Latex Agglatination	5
Koma Biotech	كوريا	IL-10 ELISA Kit	6
Koma Biotech	كوريا	IL-23 ELISA Kit	7
Koma Biotech	كوريا	TNF- α ELISA Kit	8

2.3 طرائق العمل Methods

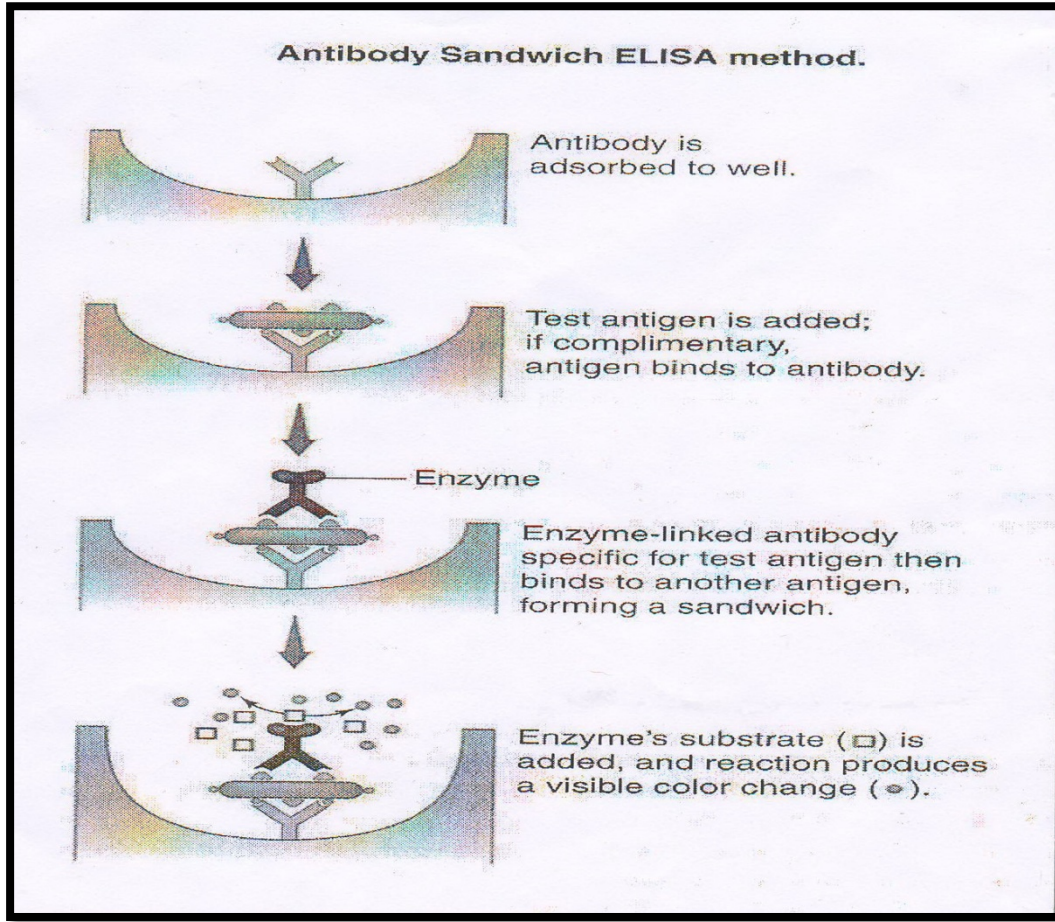
1.2.3 جمع العينات Collection of Samples:

اجريت هذه الدراسة للمدة من بداية ايلول 2020 الى نهاية كانون الثاني 2021 ، اذ جمع 60 عينة دم من مرضى مصابين بأمراض اللثة وبعد التشخيص من قبل الطبيب الاخصائي في مركز طب الاسنان التخصصي الثاني (بعقوبة) . اذ بلغ عدد الذكور 27 وعدد الاناث 33 في ضمن مدى عمري ما بين (12 - 80) سنة ، وكما جمع 30 عينة دم من اشخاص اصحاء ظاهريا من كلا الجنسين واستخدمت كمجموعة سيطرة ، وكان عدد الذكور 8 وعدد الاناث 22 ، في ضمن مدى عمري ما بين (14- 41) سنة ، ولم يعانون من اي مرض حاد او مزمن . تم ملئ استمارة استبيانهم وارفقت استمارة الاستبيان في الملاحق . جمعت العينات عن طريق سحب الدم الوريدي ، اذ سحب 5 مل من الدم عن طريق استخدام محاقن طبية بلاستيكية نبیذه و وضع الدم المسحوب في انابيب الطرد المركزي لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة للتخثر، ثم فصلت الامصال بوساطة جهاز واحد المركزي لمدة 5 دقائق وبمعدل (3000 دورة / دقيقة) و قسم المصل على اربع كميات متساوية 250 مايكرو لتر في انابيب صغيرة Eppendorf و تخزينها في درجة حرارة (°C -20) لحين الاستخدام في مختبر الصحة العامة (بعقوبة) ، استخدم كل قسم من المصل المحفوظ مرة واحدة لتجنب تكرار الازابة والتجمد للنموذج . اجريت كافة الاختبارات المناعية في المركز الدولي للبحوث والتطوير (بغداد) .

3.3 الطرق المختبرية Laboratory Methods

1.3.3 قياس مستويات IL-10 , IL-23 , TNF- α Serum Level of Cytokines

ان مستويات مصل البين الالبيضاوي (IL-10 و IL-23) تم تحديدها كميأ باستخدام اختبار شطيرة الاليزا (Sandwich ELISA test) لـ 60 شخص مصاب بأمراض لثة و 30 اصحاء (مجموعة سيطرة) وحسب التعليمات الواردة في عدة الفحص المصنعة في شركة (Koma) ومبادئ الاختبار المبينة في الشكل (1-3) .



شكل (1-3) مبدأ اختبار شطيرة الاليزا (Talaro ، 2005)

1.1.3.3 مبدأ عمل الاختبار Test principle

يستخدم هذا الاختبار في كمية من الانزيمات الجاهزة وحسب تقنية (immunoassay) حيث ان الاجسام المضادة المتخصصة للبين الابيضاضي 10 او البين الابيضاضي 23 او $TNF-\alpha$ تكون مبطنة لحفر المعايرة الدقيقة ، وقد وضعت الـ standards ، والعينات (samples) في هذه الحفر وبوجود كل من ($IL-10$ و $IL-23$ و $TNF-\alpha$) يحدث ارتباط باستهلاك الاجسام المضادة المتخصصة ($IL-10$ و $IL-23$ و $TNF-\alpha$) عند اضافتها للحفر بعد عملية الغسل ، يتم اضافة انزيم Horse-Radish Peroxidase (HRP) الى الحفر ومن ثم اجراء عملية الغسل لإزالة أي مواد غير مرتبطة واي إعاقة قد تعيق الكواشف ، تضاف المادة الاساس (TMB) Tetra Methylene Benzidine الى الحفر وبعد إضافة هذه المحاليل تبدأ النسب اللونية بالتغير وحسب كمية ($IL-10$, $IL-23$, $TNF-\alpha$) المرتبط في اول خطوة ثم يتوقف التغير اللوني بإضافة المادة الموقفة (Stop Solution) للتفاعل حامض الكبريتك (Sulfuric acid) فيتحول

اللون الازرق الى اللون الأصفر وتقاس الكثافة اللونية (O. D) Optical Density وتقرأ النتيجة بجهاز قارئ الاليزا على طول موجي (450) نانوميتر (Talaro، 2005).

2.1.3.3 محتويات العدة Kit، components :-

- 1- الصفيحة الخاصة بقارئ الاليزا Micro Elisa Plate
- 2- المعيار المرجعي Reference Standard
- 3- كاشف الجسم المضاد المركز Concentrated Biotinylated Detection Ab
- 4- محلول الاقتران المركز Concentrated HRP Conjugate
- 5- المعيار المرجعي المخفف Reference Standard and Sample Diluent
- 6- مخفف كاشف الاجسام المضادة Biotinylated Detection Ab Diluent
- 7- مخفف الاقتران HRP Conjugate Diluent
- 8- محلول الغسل المركز Concentrated Wash Buffer
- 9- محلول مادة الأساس Substrate Reagent
- 10- محلول التوقف Stop Solution
- 11- سدادة الصفيحة Plate Sealers

3.1.3.3 تحضير محاليل IL-10 , IL-23 , TNF- α :-

تم وضع كل المحاليل بدرجة حرارة الغرفة قبل الاستعمال لمدة 30 دقيقة وقد تم تحضير المحاليل مباشرة اثناء استعمال كل فحص بحسب تعليمات الشركة المصنعة مع مراعاة تجنب حدوث رغوة واستخدام الخلط والحركة المستمرة الى ان يتم اذابة البلورات غير الذائبة وتحضر سلسلة من التخفيف باستعمال الماء المقطر يعمل منه تخفيفاً للحصول على المحلول القياسي الخزين (Standard Stock Solutio) 320 نانوغرام / لتر.

- 1- القياسي standard الذي تركيزه 640 نانوكرام / لتر باستعمال الماء المقطر يعمل منه تخفيفاً للحصول على المحلول القياسي الخزين 320 نانوغرام / لتر.
- 2- تم تحضير المحاليل القياسية (S1 , S2 , S3 , S4 , S5, S6) وذلك عن طريق استخدام التخفيف المتسلسل (Serially diluting) لمحلول القياسي 320 مع standard diluent لكي يتولد لدينا التراكيز الآتية (S1 = 4000 , S2 = 2000 , S3 = 1000 , S4 = 500 , S5 = 250) (S5 بيكوغرام / مل في حالة IL-23 ، اما في حالة IL-10 يكون (S1 = 1000 , S2 = 500 , S3 = 250 , S4 = 125 , S5 = 62.5) بيكوغرام / مل ، اما TNF- α فيكون (S1 = 250 , S2 = 125 , S3 = 62.5 , S4 = 31.25 , S5 = 15.625) بيكوغرام / مل.

3- دارئ الغسل Washing Buffer :-

تم تخفيف 50 مل من دارئ الغسل (تركيزه 20 X) بـ 1000 مل من الماء المقطر و اذ تولدت بلورات في التركيز مزجت بلطف الى ان يتم ذوبانها بشكل كامل .

4.1.3.3 طرق العمل IL-10 , IL-23 , TNF- α :- Assay Procedure

1- بعد تحضير جميع المحاليل تترك في درجة حرارة الغرفة لكي يتم انجاز طريقة العمل في هذه الدرجة الحرارية .

2- تم إضافة 50 مايكروليتر من القياسي (S0 , S1 , S2 , S3 , S4 , S5) الى الحفر القياسية .

3- تم إضافة 40 مايكروليتر من النماذج ومن ثم أضيفت 10 مايكروليتر والاضداد الخاصة بحسب نوع الحركي الخلوي (IL-10 , IL-23 , TNF- α) .

4- تم إضافة 50 مايكروليتر من المقترن (Streptavidin - HRP) Conjugate .

5- تم المزج جيداً وتم تغطية الطبق ومن ثم حضنة بدرجة حرارة 37 م° ولمدة 60 دقيقة.

6- تم إزالة الغطاء ومن ثم غسل الطبق خمس مرات بدارئ الغسل .

7- ترك الطبق ليجف .

8- تم إضافة 90 مايكروليتر من المادة الاساس (TMB) الى كل الحفر.

9- تم تغطية الطبق بغطاء جديد وحضنة لمدة 10 دقائق بدرجة حرارة 37 م° وفي مكان مظلم .

10- تم إضافة 50 مايكروليتر من محلول التوقف (stop solution) حامض الكبريتيك يتحول اللون الأزرق الى اللون الأصفر مباشرة .

11- تم قراءة الكثافة الضوئية (O. D) Optical density لكل حفرة 10 دقائق من إضافة محلول التوقف وعلى طول موجي 450 نانوميتر .

12- تم إيجاد تراكيز (IL-10 , IL-23 , TNF- α) جاهزة من جهاز الاليزا .

2.3.3 فحص بروتين سي التفاعلي (CRP) C-reaction protein

1.2.3.3 مبدأ العمل Principle :

ويستند هذا الاختبار على التفاعل المناعي (immunological reaction) بين CRP البشري والاجسام المضادة المقابلة لمضاد CRP البشري المرتبط بجزيئات اللاتكس ، التفاعل الموجب يشير الى حدوث تلازن واضح ومرئي لجزيئات اللاتكس على الشريحة .

2.2.3.3 طريقة العمل Procedure :

1- وضعت 40 مايكروليتر من مصل المريض على احد جوانب الشريحة ثم اضيف اليها قطرة من CRP latex لكاشف اللاتكس ومزجت جيداً .

- 2- وضعت قطرة واحدة من مصلي السيطرة الموجب والسالب على الجانب الاخر من الشريحة و اضيف اليها قطرة من CRP latex لكاشف اللاتكس ومزجت جيداً.
- 3- تم وضع الشريحة على جهاز shaker لمدة دقيقتين .
- 4- ثم فحصت الشريحة تحت المجهر عند ظهور التلازن تكون النتيجة موجبة اما عند بقاء المحلول متجانس فتكون النتيجة سالبة .

3.3.3 قياس الكلوبولينات المناعية (IgG ، IgM) وبروتينات المتمم (C3 ، C4) عن طريق اختبار الانتشار المناعي الشعاعي المفرد (single Radial Immunodiffusion) :

1.3.3.3 مبدأ العمل Principle :

استخدم هذا الاختبار لقياس مستوى الكلوبولينات المناعية (IgG ، IgM) وقياس مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 (Mancini واخرون ، 1965). والتي تعتمد مبدئاً على تحديد كمية المستضد عن طريق قياس اقطار الدوائر المترسبة والمحيطه بعينات المستضد التي تميز الحدود بين المستضد والاجسام المضادة معلقة في وسط هلام الاكاروز (Agarose gel) الحاوي على الاضداد النوعية .

2.3.3.3 طريقة العمل Procedure :

- 1- تم استخراج العينات وتركها في درجة حرارة الغرفة لمدة 15 دقيقة.
- 2- تم إزالة غطاء الصفيحة ووضعها على مسند ثابت وتركها في درجة حرارة الغرفة لبضع دقائق قليلة للسماح لقطرات الماء المكثف في الحفر ان يتبخر.
- 3- تم إضافة 5 مايكروليتر في العينات الى الحفر وبأحجام متساوية وتم تركها حتى تمتصها الحفر دون تحريك .
- 4- تم تغطية الصفيحة ونقلها الى Moist chamber وتركها لمدة 72 ساعة لـ IgG ولـ C3 و C4 ولمدة 96 ساعة لـ IgM .
- 5- تم قياس اقطار الترسيب بواسطة عدسة مكبرة وقد قورنت تلك النتائج مع جداول قياسية للشركة المجهزة لاستخراج تراكيز الكلوبولينات المناعية (IgG ، IgM) وتراكيز بروتينات المتمم (C3 ، C4) .

3.3.3.3 التحليل الاحصائي Statistical analysis

اجرى التحليل الاحصائي باستخدام برنامج الحزمة الاحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for Social Sciences) ذي الاصدار رقم 22 فيما يتعلق بالمتغيرات ذات الصيغة الوصفية فقد تم وصفا بصيغة العدد والنسبة المئوية وتمت المقارنة باستخدام اختبار

مربع كاي اما بالنسبة للمتغيرات ذات الصيغة العددية فقد تم وصفها باستخدام المعدل والانحراف المعياري للمعدل وتمت المقارنة بين المجاميع باستخدام اختبار t -test بين مجموعتين او اختبار ANOVA اثناء المقارنة بين اكثر من مجموعتين ، استخدم اختبار معامل الارتباط لإيجاد مقياس العلاقة المحتملة بين متغيرين (Suvan وآخرون ، 2020) .

4 . النتائج و المناقشة Results And Discussion

1.4 مجاميع الدراسة : Study groups

1.1.4 توزيع مجموعتي الدراسة بحسب النسب المئوية للجنس Sex

شملت الدراسة الحالية 90 فرداً منهم 60 مريضاً Patients مصاباً بأمراض اللثة وكان عدد الذكور 27 وبنسبة 45.0 % وعدد الإناث 33 وبنسبة 55.0 % اما مجموعة الاصحاء (السيطرة) Control كان عددهم 30 فرداً ، عدد الذكور 8 وبنسبة 26.7 % وعدد الإناث 22 وبنسبة 73.3 % ، مع وجود فروق غير معنوية $P>0.05$ بين مجموعتي المرضى والاصحاء كما هو موضح في الجدول (4 - 1).

جدول (1-4) توزيع مجموعتي الدراسة (مرضى واصحاء) حسب الجنس

			Study Group		Total	P value
			Patient	Control		
Sex	Males	N	27	8	35	0.093 N. S
		%	45.0%	26.7%	38.9%	
	Females	N	33	22	55	
		%	55.0%	73.3%	61.1%	

N. S = الفرق غير معنوي

على الرغم من أن العديد من الدراسات الاستقصائية الوبائية أظهرت أن التهاب اللثة أكثر انتشاراً عند الذكور منه عند الإناث ، إلا أن القليل من الدراسات أوضحت ان أسباب هذا الاختلاف بسبب العادات الشخصية للذكور كالتدخين (Furuta وآخرون ، 2011). وجد Ioannidou (2017) أن التهاب دواعم السن ينتشر بين الذكور بنسبة اعلى من الإناث. و هذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية التي بينت ان النساء اكثر عرضه للإصابة من الذكور . قد يعود السبب الى التغيرات الهرمونية التي تحصل لدى النساء خلال مراحل الحياة (Alam وآخرون ، 2012) .

2.1.4 توزيع مجموعتي الدراسة حسب للفئات العمرية Age periods

يوضح جدول (2-4) الفئات العمرية لمجموعة المرضى ونسب الإصابة لكل فئة عمرية ، اذ بلغ اعلى نسبة اصابة في ضمن الفئة العمرية من 30-39 سنة وبنسبة 36.7 % واقلها في ضمن الفئة العمرية من 50-59 سنة وبنسبة 3.3 % ، مع وجود فروق غير معنوية $P>0.05$ ذات دلالة احصائية في الفئات العمرية بين مجموعتي المرضى والاصحاء ، كما في الجدول (2-4).

جدول (2-4) توزيع مجموعتي الدراسة (المرضى والاصحاء) بحسب الفئات العمرية

			Study group		Total	P value
			Patient	Control		
Age periods	10-19	N	12	3	15	0.153 N. S
		%	20.0%	10.0%	16.7%	
	20-29	N	18	17	35	
		%	30.0%	56.7%	38.9%	
	30-39	N	22	8	30	
		%	36.7%	26.7%	33.3%	
	40-49	N	3	2	5	
		%	5.0%	6.7%	5.6%	
	50-59	N	2	0	2	
		%	3.3%	0.0%	2.2%	
	≥ 60	N	3	0	3	
		%	5.0%	0.0%	3.3%	

N. S = الفرق غير معنوي

يعتبر العمر من العوامل المهمة و المرتبطة بانتشار وشدة امراض اللثة ، اذ أكدت الدراسات ان خطر الإصابة بالتهاب اللثة يزداد مع تقدم العمر، ففي دراسة وبائية ، و وجد ان اعلى متوسط انتشار لأمراض اللثة المزمنة في كبار السن 82% يليهم البالغين 73% ثم المراهقين 59% (Tadjoeidin وآخرون، 2017) ؛ (Nazir وآخرون، 2020) . وكشفت الدراسات الوبائية عن ارتفاع متوسط انتشار امراض اللثة لدى كبار السن مقارنةً بالفئات العمرية الاصغر والسبب يعود الى تراكم العوامل الميكروبية على مدى الحياة كاللويحات السنية والرواسب الميكروبية (Jain وآخرون ، 2020) . اما نتائج الدراسة الحالية بينت ان البالغين اكثر عرضه للإصابة قد يكون لزيادة حجم العينة مقارنةً بأعداد كبار السن الذين لا يتجاوز اعدادهم عن مصابين اثنين .

3.1.4 توزيع مجاميع المرضى حسب عامل التدخين Smoking

يوضح الجدول (3-4) عدد ونسب المرضى المدخنين وغير المدخنين المصابين بأمراض اللثة ، اذ بلغ عدد المرضى المدخنين 31 وبنسبة 51.7 % ، و عدد غير المدخنين 29 وبنسبة 48.3 % ، و وجد بوساطة تحليل النتائج احصائياً وجود فروق غير معنوية $p > 0.05$ بين المرضى المدخنين وغير المدخنين .

جدول (3-4) توزيع مجاميع المرضى حسب عامل التدخين

Smoking	patients Group		P value
	Count	Percent	
Yes	31	51.7%	0.95
No	29	48.3%	

N.S=الفرق غير معنوي

يعد التدخين عامل خطر رئيسي في تطور أمراض اللثة ، ويسهل اكتساب واستعمار مسببات أمراض اللثة في وقت مبكر ، لذلك تتعرض منطقة دواعم السن للضرر (Jiang وآخرون ، 2020).

وضح Bhardwaj و Grover (2013) ان تأثير النيكوتين على الدورة الدموية ، يعتبر السبب في تقليل إمداد الدم واستهلاك الأكسجين عن طريق الهيموجلوبين ، مما يؤدي إلى إعاقة قدرة الجسم على مكافحة العدوى وارتشاف العظام . كما تم تقييم تأثير التدخين والعمر والجنس على التهاب دواعم السن احصائياً ، اذ وجد ان نسبة الاصابة بالتهاب دواعم السن لدى مجموعة المدخين تكون مرتفعة معنوياً مقارنة بغير المدخين (Ragghianti وآخرون ، 2004) . استنتج (Machuca وآخرون ، 2000 ؛ Chellappa و Prabakar ، 2019) ان استهلاك التبغ في سن مبكر يؤثر على صحة اللثة وينذر بمخاطر صحية عليها . ومجمل نتائج هذه الدراسات لا تتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

4.1.4 توزيع مجاميع المرضى حسب وجود الحشوات (Amalgam restoration or fillings)

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ بين المرضى الذين لديهم حشوات (51.7 %) من عدمه (48.3 %) كما في الجدول (4-4).

جدول (4-4) توزيع مجاميع المرضى حسب وجود الحشوات

Amalgam restoration	patients Group		P value
	Count	Percent	
Yes	31	51.7%	0.95 N. S
No	29	48.3%	

N.S=الفرق غير معنوي

5.1.4 توزيع مجاميع المرضى حسب نوع الإصابة بأمراض اللثة

من خلال تحليل النتائج احصائياً ، لوحظ ان اكثر انواع امراض اللثة انتشاراً هو التهاب اللثة المزمن Chronic gingivitis و بنسبة 51.7 % و اقلها نوع التهاب اللثة الحاد Acute gingivitis والتهاب دواعم السن الحاد Acute periodontitis و بنسبة 8.3 % ، 10 % على التوالي مع وجود فروق معنوية عالية جداً $P \leq 0.05$ وكما موضح بالجدول (5-4).

جدول (5-4) توزيع مجاميع المرضى حسب نوع الإصابة

infection types	patients Group		P value
	Count	Percent	
Chronic periodontitis	18	30%	0.001***
Acute periodontitis	6	10%	
Chronic gingivitis	31	51.7%	
Acute gingivitis	5	8.3%	

*** = فروق معنوية عالية جداً

يعد الشكل المزمن لالتهاب اللثة Chronic gingivitis من اكثر الانواع شيوعاً وانتشاراً خصوصاً عند الاطفال ، اذ تتميز اعراضه في تورم أنسجة اللثة وتحولها إلى اللون الأحمر والنزيف بسهولة عند الفحص، وهو مرتبط برد فعل التهابي على السيتوكينات المؤيدة للالتهابات ، والمسؤولة عن إحداث توازن بين الاستجابات المناعية الخلطية والخلية (Shimada وآخرون ، 2013). وهذا يتفق مع النتائج المتعلقة بالتهاب اللثة المزمن كما موضح في الجدول (5-4).

يؤثر التهاب دواعم السن المزمن في الغالب على البالغين ولكن التهاب دواعم السن العدواني Aggressive periodontitis قد يحدث احياناً عند الاطفال ويستمر هذا الوضع الفيسيولوجي المرضي في نوبات من النشاط والهدوء حتى يتم قلع السن المصاب او ازالة الغشاء الحيوي الميكروبي علاجياً وينحسر الالتهاب . تعتمد شدة مرض اللثة على عوامل بيئية وعوامل تتعلق بالمضيف كالتدخين والقابلية الوراثية (Kinane وآخرون ، 2017) . اشارات نتائج الدراسة الحالية وكما مبين في الجدول (5-4) ان جميع الاعمار تتعرض للالتهاب دواعم السن المزمن وبنسبة 30% وبفارق معنوي عالي جداً.

يعد التهاب دواعم السن على نطاق واسع ثاني أكثر أنواع أمراض الأسنان شيوعاً في جميع أنحاء العالم ، بعد تسوس الأسنان ، ينتشر بنسبة 30-50% من السكان في الولايات المتحدة ، و حوالي 10% فقط من الحالات هي أشكال حادة Acute periodontitis من المرض (Caton وآخرون ، 2018). و يتفق هذا مع نتائج الدراسة الحالية .

ذكر Mann وآخرون (2020) ان التهاب اللثة الحاد يرتبط بعدوى معينة أو بكائنات دقيقة أو رضوض ، يمكن علاج هذا الالتهاب بسهولة وبمراحله المبكرة ، إذا تم تحديده .

2.4 الدراسة المناعية Immunological Study :

1.2.4 قياس مستوى بروتين سي التفاعلي CRP في مصل مجموعتي المرضى والأصحاء

تم قياس مستوى CRP في مصل دم جميع العينات. أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن 41 مريضاً أظهروا موجباً CRP بنسبة 68.3 % و 19 سالب للاختبار بنسبة 31.7% ، أما في مجموعة الأصحاء فكانت 16.7 % و 83.3 % على التوالي ، ولوحظ ان هناك ارتفاعاً معنوياً $P \leq 0.05$ في مستوى CRP في مجموعة المرضى مقارنة بالأصحاء ، كما في الجدول (4-6) .

جدول (4-6) مقارنة مستوى CRP بين مجموعتي المرضى والأصحاء

			Study groups		Total	P value
			Patient	Control		
CRP	Positive	N	41	5	46	0.001***
		%	68.3%	16.7%	51.1%	
	Negative	N	19	25	44	
		%	31.7%	83.3%	48.9%	

*** = فروق معنوية عالية جداً

لاحظ Shojaee وآخرون (2013) أن هناك علاقة معنوية بين أمراض اللثة وتراكيز CRP وتم الحصول على نتيجة ذات دلالة إحصائية لمستوى CRP عند مقارنة المصابين مع الأصحاء فوجد ان هناك زيادة في مستوى CRP لدى المصابين . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

كما وضع (Patil ، Desai ، 2013 ؛ Jayaprakash وآخرون ، 2014) ان مستويات ال CRP تكون اعلى للمرضى المصابين بأمراض اللثة مقارنة بالأصحاء ويمكن استخدامه بوصفها علامة كيميائية حيوية محتملة لتقييم نشاط أمراض اللثة في التهاب اللثة والتهاب دواعم السن.

أوضح Bansal وآخرون (2014) أن ارتفاع CRP يعد جزءاً من استجابة المرحلة الحادة للتهاب اللثة الحاد والمزمن ، إذ أظهرت العديد من الدراسات الوبائية أن مستويات CRP في المصل كانت مرتفعة في مرضى التهاب دواعم السن المزمن وتزداد مستوياته إلى مئات ميكروغرام / مل في غضون ساعات بعد الإصابة و وجد إنه يتفوق على متوسط ترسيب كرات الدم الحمراء Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) من حيث الاستجابة والخصوصية للالتهاب ، بينما يشير ارتفاع CRP إلى وجود التهاب أو عدوى في السياق السريري المناسب ، يمكن أن يحدث ارتفاع CRP أيضاً مع السمنة والضعف الكلوي Renal Dysfunction على العكس من ذلك ، يحدث نقص ارتفاع CRP في الالتهاب مع الفشل الكبدي Hepatic Failure ، وكذلك أثناء الإصابة بداء الذئبة الاحمراري الجهازى Systemic Lupus Erythematosus .

كذلك يوضح الجدول (4-7) مستوى CRP لمجموعة المرضى المصابين بأمراض اللثة حسب عامل الجنس والتدخين والعمر ، إذ لوحظ تأثير كل من هذه العوامل على مستوى CRP تأثيراً غير معنوياً $P>0.05$.

وجد Podzimek وآخرون (2015) أن هناك علاقة بين مستوى CRP والتدخين وأمراض اللثة ، إذ تم اكتشافه في مصل مرضى مصابين التهاب دواعم السن بمستويات أعلى بكثير من تلك الموجودة في الأشخاص غير المصابين ، بالإضافة الى وجود أدلة متزايدة على أن العلاج الفعال للثة يمكن أن يخفض مستويات CRP في الدم. وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . في دراسة Baz وآخرون (2021) شملت 691 شخص بينهم 323 ذكور و 368 اناث لربط الإصابة بأمراض اللثة مع CRP فوجد ان الاخير يكون مستواه مرتفعاً عند المرضى المصابين مع وجود فروق غير معنوية لكلا الجنسين . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

أظهرت دراسة Polepalle وآخرون (2015) أن مستوى CRP يزداد لدى البالغين المصابين بالتهاب اللثة . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . وجد Raval وآخرون (2017) أن مستوى CRP عال في الافراد المدخنين المصابين بأمراض اللثة مقارنةً بغير المدخنين. وهذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ، إذ تشير ان المرضى المدخنين لديهم مستوى CRP اقل من غير المدخنين.

أوضح Waseem وآخرون (2015) أن مستوى CRP في المدخنين اكثر من مجموعة غير المدخنين و بعد 3 اشهر من علاج اللثة لاحظ تحسن في صحة اللثة بشكل ملحوظ ، مع انخفاض متوسط مستوى الـ CRP في كل من مجموعة المدخنين وغير المدخنين ، و بين ان التهاب دواعم السن المزمن له تأثير كبير على مستوى CRP ويمكن عكس ذلك اذا تم اعطاء العلاج المناسب

للمريض كما لاحظ عدم تأثر هذه الاستجابة بالأثار الضارة بالتدخين. بين Susanto وآخرون (2012) أن هناك ارتباط معنوي ما بين مستوى CRP و التدخين والجنس والعمر للأشخاص المصابين بالتهاب دواعم السن .

جدول (7-4) مقارنة مستوى الـ CRP بين عامل الجنس والعمر والتدخين لمجموعة المرضى

			CRP		Total	P value
			Positive	Negative		
Sex	Male	N	17	10	27	0.42 N. S
		%	41.5%	52.6%	45.0%	
	Female	N	24	9	33	
		%	58.5%	47.4%	55.0%	
Age periods	10-19	N	6	6	12	0.68 N. S
		%	14.6%	31.6%	20.0%	
	20-29	N	13	5	18	
		%	31.7%	26.3%	30.0%	
	30-39	N	16	6	22	
		%	39.0%	31.6%	36.7%	
	40-49	N	2	1	3	
		%	4.9%	5.3%	5.0%	
	50-59	N	2	0	2	
		%	4.9%	0.0%	3.3%	
	≥ 60	N	2	1	3	
		%	4.9%	5.3%	5.0%	
Smoking	Yes	N	10	1	11	0.07 N. S
		%	24.4%	5.3%	18.3%	
	No	N	31	18	49	
		%	75.6%	94.7%	81.7%	

N. S = الفرق غير معنوي

يوضح الجدول (8-4) وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ في مستوى CRP بين المرضى الذين لديهم حشوات من عدمه ، و كذلك بين انواع الاصابة بأمراض اللثة (التهاب اللثة والتهاب دواعم السن الحاد والمزمن) .

جدول (4-8) مقارنة مستوى CRP بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى

			CRP		Total	P value
			Positive	Negative		
Amalgam restoration	Yes	N	22	9	31	0.65 N. S
		%	53.7%	47.4%	51.7%	
	No	N	19	10	29	
		%	46.3%	52.6%	48.3%	
Infection types	Chronic periodontitis	N	14	4	18	0.08 N. S
		%	34.1%	21.1%	30.0%	
	Acute periodontitis	N	5	1	6	
		%	12.2%	5.3%	10.0%	
	Chronic gingivitis	N	21	10	31	
		%	51.2%	52.6%	51.7%	
	Acute gingivitis	N	1	4	5	
		%	2.4%	21.1%	8.3%	

N. S = الفرق غير معنوي

يعد ارتفاع البروتين التفاعلي CRP جزءاً من استجابة المرحلة الحادة للالتهاب و أظهر CRP ، وهو بروتين مضاد للالتهاب ، ارتفاعاً في مصول المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن (Dholey وآخرون ، 2017) . وهذا يتفق مع الدراسة الحالية ومع ما وجدته Swaroop وآخرون (2017) الذي أشار الى ان زيادة CRP في المرضى الذين يعانون من التهاب دواعم السن المزمن والعدواني مقارنة بالأصحاء ($p < 0.001$) مع وجود ارتباط إيجابي بين العلامات السريرية للمرضى و مستويات CRP المرتفعة مقارنةً بالأصحاء .

من الواضح ان هناك ارتباط بين كل من امراض اللثة والامراض الجهازية مع مستوى CRP ، اذ يجب ابلاغ المرضى الذين يعانون من التهاب دواعم السن الحاد الى المزمن قد يكون هناك خطر متزايد للإصابة بأمراض القلب والاعوية الدموية المرتبطة بتصلب الشرايين لذلك ينصح المرضى بقياس مستوى CRP (Megson ، 2011) .

2.2.4 قياس مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 في مصل مجموعتي المرضى والأصحاء

أظهرت نتائج الدراسة الحالية مستويات بروتينات المتمم C3 و C4 مقدرة بالـ (mg/dl) ، ان مستوى C3 و C4 في مصل المرضى المصابين بأمراض اللثة ، ارتفع ارتفاعاً معنوياً ، $P \leq 0.05$ مقارنةً بمستواه في مصل الأصحاء ، اذ كان متوسط $\pm$ الانحراف المعياري Standard Deviation (55.40 $\pm$ 208.78 و 39.69 $\pm$ 138.67) (10.80 $\pm$ 43.65) و (9.81 $\pm$ 30.03) mg/dl على التوالي و كما في الجدول (9-4).

جدول (9-4) مقارنة مستوى C3 و C4 بين مجموعتي المرضى والأصحاء

Study groups		N	Mean	Standard Deviation	P value
C3 mg/dl	Patient	60	208.78	55.40	0.001***
	Control	30	138.67	39.69	
C4 mg/dl	Patient	60	43.65	10.80	0.004**
	Control	30	30.03	9.81	

*** = فروق معنوية عالية جداً ($p < 0.001$)

** = فروق معنوية عالية ($p < 0.01$)

يلعب C3 دوراً مهماً في الاستجابة المناعية والالتهابية التي يتم تنظيمها أثناء مرض التهاب اللثة ، اذ يعكس جودة في المصل والسائل العنقي اللثوي حالة وشدة المرض (Sridharan و Sravani ، 2019). اشار Kwon وآخرون (2016) ان مستويات C3 و C4 في اللثة او انسجة اللثة تقارب 1/25 او 1/3 من مستويات الدورة الدموية . كذلك وجد (Shnawa وآخرون ، 2015) مستويات عالية من C3 و C4 عند المصابين بأمراض اللثة مقارنةً بمجموعة الأصحاء. كذلك بين (Grande وآخرون ، 2021) ان المرضى الذين يعانون من التهاب دواعم السن كان لديهم مستوى أعلى من المتمم C3 مقارنةً بالأصحاء .

بين (Arason وآخرون ، 2003 ؛ Grande وآخرون ، 2021) ان المستويات العالية الـ C3 و C4 في المرضى مقارنةً بالأصحاء تعني ببساطة زيادة انتاج مكونات المتمم بوصفه جزءاً من الاستجابة الالتهابية ، ومن المثير للعدااة الزيادة في مستوى المتمم طويل الأمد تدل على تعرض المريض الى مخاطر الإصابة بالتهاب اللثة وتصلب الشرايين. وعند ملاحظة النتائج في الجدول (9-4) ومقارنتها بما أشير في اعلاه هناك توافق عال .

يبين الجدول (10-4) علاقة كل من عامل الجنس والعمر والتدخين بمستوى C3 و C4 في المرضى المصابين بأمراض اللثة ، اذ لوحظ وجود فروق غير معنوية $P>0.05$ في مستويات C3 و C4 مع جنس ، و الفئات العمرية المرضى (51.32 ± 209.81 و 207.94 ± 59.31) (11.22 ± 44.44 و 10.58 ± 43.00) mg/dl على التوالي.

كذلك لوحظ في الجدول (10-4) ايضا وجود فروق غير معنوية $P>0.05$ في مستويات تلك البروتينات و الفئات العمرية للمرضى (35.29 ± 241.42 و 45.34 ± 194.50 و 207.86 ± 69.11 و 37.81 ± 180.33 و 100.41 ± 205.00 و 8.74 ± 201.67) (11.69 ± 41.9) و 11.79 ± 43.28 و 10.26 ± 44.64 و 3.51 ± 53.33 و 12.02 ± 38.50 و 39.33 ± 9.81) mg/dl على التوالي.

لوحظ ايضا في الجدول (10-4) وجود فروق غير معنوية $P>0.05$ في مستويات C3 و C4 بين المرضى المدخنين وغير المدخنين (50.50 ± 202.00 و 56.82 ± 210.31) (45.64 ± 11.41 و 10.73 ± 43.20) mg/dl على التوالي. يتفق هذا مع نتائج Shnawa وآخرون (2015) حيث أشار الى تقارب مستويات C4 عند الذكور و الإناث المرضى ، بينما لا يتفق مع ما أشير اليه في الجدول (10-4) المتعلق في مستوى المتمم C3 ، اذ ذكر ان مستويات المتمم C3 في الذكور اعلى من الاناث .

درس Çetin وآخرون (2021) حالة اللثة للذكور والاناث المرضى البالغ اعدادهم 576 للذكور و 525 للإناث اي بمجموع 1101 مريض وربط نتائج دراسته بعامل الجنس والعمر وحالة التدخين وحالة اللثة ، لم يلاحظ اي فروق كبيرة بين المجموعات المتعلقة بالجنس والتدخين والحالة اللثوية وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . يمكن ان يكون عدم وجود مكونات المتمم لـ C3 و C4 اما بسبب التدهور السريع للمتمم بواسطة انشطة انزيمية في البيئة الدقيقة لأنسجة اللثة (gum tissue micro-environmental enzyme activates) او ترسيب المعقد المناعي في أنسجة اللثة (Marchevsky و Wick، 2014).

وجد Kadri وآخرون (2021) ان مستويات C3 و C4 عند المدخنين اقل من غير المدخنين ، وعلل سبب الانخفاض أن النرجيلة والسجائر تعمل على تغيير البيئة الميكروبية لتجفيف الفم وتؤثر على مناعة الأنسجة المخاطية ، ثم تزيد من خطر الإصابة بالعديد من الأمراض كارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب وأمراض الرئة وقد تساهم في مجموعة متنوعة من السرطانات. وهذا لا يتفق

مع نتائج الدراسة الحالية . بينما سجل Gemeel (2008) مستوى متزايد لكل من C3 و C4 لمجموعة المدخين مقارنة بمجموعة الاصحاء .

جدول (10-4) مقارنة مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 لمجموعة المرضى بين الجنس والعمر وعامل التدخين لمجموعة المرضى

			N	Mean	Std. Deviation	P value
Sex	C3	Male	27	209.81	51.32	0.89
		Female	33	207.94	59.31	N. S
	C4	Male	27	44.44	11.22	0.61
		Female	33	43.00	10.58	N. S
Age periods	C3	10-19	12	241.42	35.29	0.29 N. S
		20-29	18	194.50	45.34	
		30-39	22	207.86	69.11	
		40-49	3	180.33	37.81	
		50-59	2	205.00	100.41	
		≥ 60	3	201.67	8.74	
	C4	10-19	12	41.92	11.69	0.52 N. S
		20-29	18	43.28	11.79	
		30-39	22	44.64	10.26	
		40-49	3	53.33	3.51	
		50-59	2	38.50	12.02	
		≥ 60	3	39.33	9.81	
Smoking	C3	Yes	11	202.00	50.50	0.63
		No	49	210.31	56.82	N. S
	C4	Yes	11	45.64	11.41	0.52
		No	49	43.20	10.73	N. S

N. S = الفرق غير معنوي

كذلك بين الجدول (11-4) العلاقة بين مجموعتي المرضى الذين لديهم حشوات من عدمه في مستويات بروتينات المتمم C3 و C4 ونوع الاصابة بأمراض اللثة. اذ لوحظ وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ ، لتلك التراكيز مع عامل الحشوات (57.02 ± 206.52 و 54.52 ± 211.21) (10.84 ± 43.87 و 10.95 ± 43.41 mg/dl على التوالي ، و كذلك مع انواع الاصابة

(57.14± 212.56 و 63.91± 210.33 و 56.26±202.52 و 38.64 ± 232.20) (42.67 ± 9.32 و 10.38 ± 46.17 و 11.53 ± 43.52 و 14.27 ± 45.00) mg/dl على التوالي .

جدول (4-11) مقارنة مستوى بروتينات المتمم C3 و C4 بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى

			N	Mean	Std. Deviation	P value
Amalgam restoration	C3	Yes	31	206.52	57.02	0.74
		No	29	211.21	54.52	N. S
	C4	Yes	31	43.87	10.84	0.89
		No	29	43.41	10.95	N. S
Infection types	C3	Chronic perioditis	18	212.56	57.14	0.72 N. S
		Acute perioditis	6	210.33	63.91	
		Chronic gingivitis	31	202.52	56.26	
		Aute gingivitis	5	232.20	38.64	
	C4	Chronic perioditis	18	42.67	9.32	0.91 N. S
		Acute perioditis	6	46.17	10.38	
		Chronic gingivitis	31	43.52	11.53	
		Aute gingivitis	5	45.00	14.27	

N. S = الفرق غير معنوي

في دراسة Shnawa وآخرون (2015) تم تشخيص 49 مريض مصاب بالتهاب دواعم السن المزمن من قبل طبيب الاسنان وجد 27 منها مزمن عام (Generalized C P) و 22 مصابين بالتهاب دواعم السن المزمن الموضعي (localized C P) وكان عدد الاصحاء 10 ، اذ بين ان المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن العام اعلى من الموضعي في مستويات C3 و C4 وكان كذلك كلا من شكلي المرض لمستويات تلك المتممات اعلى من الاصحاء.

3.2.4 قياس مستوى الكلوبولينات المناعية IgM و IgG في مصول مجموعتي المرضى والاصحاء

بينت نتائج الدراسة الحالية ان مستوى الـ IgM و IgG في مصول المرضى المصابين

بأمراض اللثة مرتفعة بشكل معنوي عالي $P \leq 0.05$ ، مقارنةً بمستواه في مصول الاصحاء

(42.83 ± 228.37 و 13.86 ± 147.33) (68.32 ± 169.72 و 8.79 ± 72.57) mg/dl

على التوالي و كما في الجدول (4-12) .

جدول (4-12) مقارنة مستوى IgM و IgG بين مجموعتي المرضى والاصحاء

Study groups		N	Mean	Std. Deviation	P value
IgM mg/dl	Patient	60	228.37	42.83	0.003**
	Control	30	147.33	13.86	
IgG mg/dl	Patient	60	169.72	68.32	0.001***
	Control	30	72.57	8.79	

** = فروق معنوية عالية ($p < 0.01$)

*** = فروق معنوية عالية جداً ($p < 0.001$)

ربط Gomez-Bañuelos وآخرون (2020) أمراض اللثة مع التهاب المفاصل الروماتزمي والأجسام المضادة IgG و IgM فوجد ارتفاع في مستوى تلك الاضداد في المرضى الذين يعانون من التهاب اللثة . لاحظ Buhlin وآخرون (2015) ان هنالك ارتباط ما بين التهاب دواعم السن والمستويات العالية لـ IgG و IgM ومسببات الامراض ذات العلاقة بالمضيف (كالبكتريا الانتهازية وامراض المناعة الذاتية) . Sakai وآخرون (2001) ان المرضى الذين يعانون من أمراض اللثة لديهم ارتفاع في مستوى IgG . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . ولا يتفق مع (Graswinckel وآخرون ، 2004 ، Radhi ، 2019) الذي وجد ان مستويات IgG و IgM غير مختلفة معنويًا بين الاصحاء والمرضى المصابين بالتهاب دواعم السن.

يشير الجدول (4-13) الى مستويات الـ IgM و IgG مقابل الجنس والفئات العمرية والتدخين ، اذ لوحظ وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ ، بين كلاً من الذكور والاناث المرضى ومستويات الـ IgG و IgM (48.50 ± 222.74 و 37.71 ± 232.97) (64.81 ± 175.56 و 164.94) (71.71 ± 71.71 mg/dl على التوالي ، و بين الفئات العمرية للمرضى ومستويات الـ IgG و IgM (44.52 ± 237.50 و 34.41 ± 221.22 و 44.11 ± 236.14 و 13.43 ± 182.33 و 197.00 و 29.70 ± 244.67 و 76.95 ± 244.67) (61.81 ± 193.08 و 76.55 ± 178.22 و 151.45 ± 151.45) (67.30 و 46.52 ± 214.67 و 60.10 ± 116.50 و 36.02 ± 149.67 mg/dl على التوالي . كذلك بين المرضى المدخنين وغير المدخنين ومستويات تلك الاضداد (44.86 ± 218.55 و 42.53 ± 230.57) (76.41 ± 187.27 و 66.59 ± 165.78 pg/ml على التوالي .

جدول (4-13) مقارنة مستوى IgM و IgG بين جنس وعمر المرضى وعامل التدخين

			N	Mean	Std. Deviation	P value
Sex	IgM	Male	27	222.74	48.50	0.36
		Female	33	232.97	37.71	N. S
	IgG	Male	27	175.56	64.81	0.55
		Female	33	164.94	71.71	N. S
Age Periods	IgM	10-19	12	237.5	44.52	0.24 N. S
		20-29	18	221.22	34.41	
		30-39	22	236.14	44.11	
		40-49	3	182.33	13.43	
		50-59	2	197.00	29.7	
		≥ 60	3	244.67	76.95	
	IgG	10-19	12	193.08	61.81	0.31 N. S
		20-29	18	178.22	76.55	
		30-39	22	151.45	67.3	
		40-49	3	214.67	46.52	
		50-59	2	116.5	60.1	
		≥ 60	3	149.67	36.02	
Smoking	IgM	Yes	11	218.55	44.86	0.43
		No	49	230.57	42.53	N. S
	IgG	Yes	11	187.27	76.41	0.41
		No	49	165.78	66.59	N. S

N.S=غير معنوي

لم يجد Gomez-Bañuelos وآخرون (2020) أي ارتباط بين الاضداد IgG و IgM لكلا الجنسين . لم يحصل Graswinckel وآخرون (2004) على علاقة تربط ما بين المرضى المدخنين وغير المدخنين ومستويات الـ IgG و IgM بالرغم من ارتفاعها بكلا المجموعتين . وهذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ، إذ أن مستوى الـ IgG أعلى عند المدخنين مقارنة بغير المدخنين (ارتفاع غير معنوي) .

وجد Giuca وآخرون (2014) في دراستهم التقييمية لمستوى الكلوبيولين المناعي اللعابي IgG و IgM وحالة اللثة لدى المدخنين وغير المدخنين ، تم جمع اللعاب غير المحفز

Unstimulated saliva لـ 30 شخص متوسط العمر لديهم 24.2 ± 3.5 سنة من المدخنين (مجموعة الاختبار) و 30 شخص متوسط العمر 3.8 ± 25.3 سنة من غير المدخنين (مجموعة الاصحاء)، تم قياس بطريقة الاليزا اذ لوحظ انخفاض في مستويات الـ IgM و IgG في المرضى المدخنين مقارنة بالاصحاء غير المدخنين و وجدوا حالة دواعم الاسنان اسوء من غير المدخنين كما ذكر ان هناك قليلاً من الادلة على ان الكلوبولين المناعي اللعابي له تأثير وقائي ضد التهاب اللثة ولذلك لا ينتج اللعاب كله من الغدة اللعابية .

كذلك يشير الجدول (4-14) الى وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ لمستويات IgM و IgG بين المرضى الذين لديهم حشوات من عدمه (43.68 ± 230.81 و 42.52 ± 225.76) (71.08 ± 168.68 و 66.49 ± 170.83 mg/dl على التوالي ، و لوحظ ايضاً وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ بين المصابين بأمراض اللثة المزمن والحاد ومستويات تلك الاضداد (52.15 ± 234.33 و 45.03 ± 236.83 و 38.85 ± 225.58 و 32.58 ± 214.00) (63.03 ± 177.17 و 42.17 ± 143.33 و 75.08 ± 164.84 و 66.75 ± 204.80 mg/dl على التوالي .

جدول (4-14) مقارنة مستوى IgM و IgG بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى

			N	Mean	Std. Deviation	P value
Amalgam restoration	IgM	Yes	31	230.81	43.68	0.65
		No	29	225.76	42.52	N. S
	IgG	Yes	31	168.68	71.08	0.91
		No	29	170.83	66.49	N. S
infection types	IgM	Chronic periodontitis	18	234.33	52.15	0.74 N. S
		Acute periodontitis	6	236.83	45.03	
		Chronic gingivitis	31	225.58	38.85	
		Acute gingivitis	5	214.00	32.58	
	IgG	Chronic periodontitis	18	177.17	63.03	0.47 N. S
		Acute periodontitis	6	143.33	42.17	
		Chronic gingivitis	31	164.84	75.08	
		Acute gingivitis	5	204.80	66.75	

N. S = الفرق غير معنوي

لم يجد Graswinckel وآخرون (2004) علاقة معنوية بين المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن الحاد والمزمن ومستويات الـ IgG و IgM . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

أظهرت دراسة Radhi (2019) ان مستويات المصل من الـ CRP و IgM كانت اعلى في الاشخاص المصابين بالتهاب اللثة المزمن وتصلب الشرايين وامراض القلب والاعوية الدموية من الاصحاء كذلك وجد زيادة تدريجية بالـ IgG لدى المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

بينت نتائج دراسة Yadalam وآخرون (2016) ان المدخنين المصابين بالتهاب دواعم السن الحاد لديهم زياده ملحوظة في مستوى IgG, Anticardiolipin مقارنة بغير المدخنين ، كما اظهروا ارتباطاً ايجابياً ذو دلالة احصائية ($P < 0.0001$) بين متوسط فقدان التعلق السريري وقيم IgG, Anticardiolipin ، و استنتجوا كذلك الى ان المدخنين المصابين بالتهاب دواعم السن الحاد والذين لديهم ارتفاع في مستوى IgG, Anticardiolipin اكثر عرضة للإصابة بمرض القلب التاجي Coronary Heart Disease .

4.2.4 قياس تركيز TNF- α في مصل مجموعتي المرضى والاصحاء

بين الجدول (4-15) تركيز TNF- α في مصل المرضى المصابين بأمراض اللثة والاصحاء مقدر بالـ (pg/ml) ، اذ كان تركيزه في مصل الاصحاء اعلى مما هو عليه في مجموعة المرضى ، و كانت قيمة متوسط $\pm$ الانحراف المعياري (105.15 ± 75.33 و 19.12 ± 11.22 pg/ ml على التوالي ، وهذا الاختلاف في التركيز كان معنوياً بدرجة عالية جداً $p < 0.001$.

جدول (4-15) مقارنة تركيز TNF- α بين مجموعتي المرضى والاصحاء

Study groups		N	Mean	Std. Deviation	P value
TNF- α pg/ ml	Patient	60	105.15	75.33	0.001***
	Control	30	19.12	11.22	

*** = فروق معنوية عالية جداً

أكد Liao وآخرون (2014) من خلال التجارب على الحيوانات المختبرية ان الفئران المصابة بالتهاب اللثة يرتفع فيها تركيز TNF- α ارتفاعاً معنوياً . وجد Sakalauskiene وآخرون (2014) ان تركيز TNF- α يرتفع وموازي لارتفاع كريات الدم البيضاء في الدم

الوريدي المحيطي peripheral venous blood لمرضى التهاب دواعم السن مقارنةً بمجموعة الأصحاء.

بين Türer وآخرون (2017) أن تركيز $TNF-\alpha$ زاد في مصول الأشخاص المصابين بالتهاب اللثة وانخفض مع علاج اللثة غير الجراحي ، إذ لاحظ وجود ارتباط كبير بين الحالة المرضية وارتفاع تركيز $TNF-\alpha$ وكانت قيمة $P < 0.001$. أن نتائج الدراسة الحالية تتفق مع ما ذكر أعلاه .

لاحظ Martinez-Aguilar وآخرون (2019) اختلاف في تركيز $TNF-\alpha$ في المرضى الذين يعانون من التهاب دواعم السن و مرض السكري النوع الثاني وتحديد العلاقة بين ذلك الساييتوكين وتلك الأمراض ، إذ وضح عدم وجود أي علاقة مباشرة بين تطور هذه الأمراض وتركيز $TNF-\alpha$. قارن Koppolu وآخرون (2013) مجموعتي الأصحاء والمصابين بأمراض اللثة وتأثير ذلك على المجموعة الأخيرة وعلاقتها بالأمراض القلبية الوعائية ، فوجد انخفاض مستويات $TNF-\alpha$ و CRP في كلتا المجموعتين ولكن الانخفاض في المجموعة الأولى كان ضئيلاً ولم يكن ذا دلالة إحصائية $P > 0.05$ ، أما في مجموعة المرضى تم إجراء علاج اللثة وكان هناك انخفاض معنوي $P < 0.05$ في تركيز $TNF-\alpha$ و CRP ، فوجد أن هناك علاقة سببية محتملة ما بين التسبب بأمراض اللثة وأمراض القلبية الوعائية ، كما استدل من النتيجة الإحصائية في شكل الانخفاض - $TNF-\alpha$ و CRP بعد العلاج . وكل ذلك لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

لاحظ (Gomes وآخرون ، 2016 ؛ Zhang و Deng ، 2019) أن هناك زيادة في تركيز $TNF-\alpha$ في لعاب المرضى المصابين بأمراض اللثة و وجد أن هناك علاقة مباشرة بين تطور المرض و مستويات $TNF-\alpha$ واثبت ذلك من خلال انخفاض تركيز $TNF-\alpha$ للمرضى الذين خضعوا للعلاج ، وكذلك أشاروا إلى أن $TNF-\alpha$ أحد المؤشرات الحيوية الواعدة في اكتشاف أمراض اللثة . وهذا لا يتفق مع Gomez-Bañuelos وآخرون (2020) الذي وجد أن تركيز $TNF-\alpha$ في لعاب المرضى المصابين بالتهاب اللثة أقل من الأصحاء .

يوضح الجدول (4-16) تراكيز $TNF-\alpha$ للإناث والذكور و المدخنين وغير المدخنين و الفئات العمرية للأشخاص المصابين بأمراض اللثة ، إذ لوحظ وجود فروق معنوية $P < 0.05$ بين الذكور والإناث ، إذ كان متوسط $\pm$ الانحراف المعياري (33.91 ± 76.66) و (78.49 ± 128.47) pg/ml على التوالي .

كذلك تشير نتائج الجدول (4-16) الى وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ في مستويات $TNF-\alpha$ و عامل التدخين و الفئات العمرية للمرضى (109.05 ± 76.96 و 104.28 ± 73.02) (101.55 ± 77.88 و 122.55 ± 80.88 و 89.89 ± 34.16 و 159.72 ± 89.57 و 137.38 ± 87.30 و 33.69 ± 51.05) على التوالي .

جدول (4-16) مقارنة تركيز $TNF-\alpha$ بين الجنس والعمر وعامل التدخين لمجموعة المرضى

TNF- α		N	Mean	Std. Deviation	P value
Sex	Male	27	76.66	33.91	0.04*
	Female	33	128.47	78.49	
Smoking	Yes	11	109.05	76.96	0.89
	No	49	104.28	73.02	N. S
Age periods	10-19	12	101.55	77.88	0.72 N. S
	20-29	18	122.55	80.88	
	30-39	22	89.89	34.16	
	40-49	3	159.72	89.57	
	50-59	2	137.38	87.30	
	≥ 60	3	51.05	33.69	

* = الفرق معنوي

N. S = الفرق غير معنوي

ارتبطت الإصابة والعدوى بمستويات اعلى من السيتوكينات الالتهابية بما في ذلك $TNF-\alpha$ في الذكور مقارنة بالإناث ، بالتوازي مع الفروق المعنوية المرصودة للجنس في التهاب دواعم السن (Shiau و Reynolds ، 2010) . وهذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ، اذ ان مستويات $TNF-\alpha$ عند الإناث اعلى من الذكور .

استخدم Gupta وآخرون (2016) عينة تراوحت اعمارهم ما بين 30- 55 سنة ، وقسم هذه العينة الى ثلاث فئات عمرية ، الفئة الاولى تضم الاصحاء والثانية المصابين بدواعم السن المتوسط اما الفئة الثالثة مدخنين مصابين بالتهاب دواعم السن المزمن ، فوجد من خلال قياس تركيز $TNF-\alpha$ اللعابي للفئات الثلاث علاقة ايجابية ومعنوية مع حالة اللثة ، التي تشير الى التأثير العميق للتدخين على العلامات السريرية للمجموعة الثالثة مقارنة بمجموعة الاصحاء ومتوسطي الإصابة .

وهذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . بينما يتفق مع نتائج Al-Ghurabi وآخرون (2013) الذي أشار إلى عدم وجود علاقة معنوية في تركيز $TNF-\alpha$ بين المدخنين وغير المدخنين.

درس Singh وآخرون (2014) بوضوح تأثير التدخين وعلاقته بالأشخاص المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن فوجد ارتفاع في $TNF-\alpha$ اللعابي في المرضى المدخنين مقارنة بالأصحاء.

أن حصول زيادة في مستويات $TNF-\alpha$ في لعاب النساء المصابات بالتهاب دواعم السن وعلل أن هذه الزيادة تحصل بعد انقطاع الطمث مما يشير إلى أن هذا العامل اللعابي يمكن أن يعمل بوصفه مؤشراً حيوياً محتمل ومساعد في فحص امراض اللثة لدى النساء بعد سن اليأس (Agrawal وآخرون ، 2018) .

أوضح Hussein وآخرون (2020) أن هناك ربط بين إنتاج $TNF-\alpha$ في لعاب المدخنين ومرض تسوس الأسنان مع وجود علاقة ايجابية ذات دلالة احصائية بين تركيز $TNF-\alpha$ والعمر والجنس .

بينما Noh وآخرون (2013) وجد أن الوسائط الالتهابية بما في ذلك $TNF-\alpha$ يؤدي إلى تحلل أنسجة اللثة المصابة و كذلك ثبت في الدراسات السابقة أن مستويات هذا الساييتوكين تكون مرتفعة في الأنسجة المصابة والوسائل العنقي اللثوي .

في دراسة Balaji و Rao (2020) وجد أن هناك اختلافاً اجمالياً كبيراً بين مجموعتي المدخنين وغير المدخنين فيما يتعلق بـ $TNF-\alpha$ اللعابي ولكن ليس فيما يتعلق بـ $TNF-\alpha$ المصلي ، تم إجراء التحليل الاحصائي لكلا المجموعتين اظهرت النتائج زياده في $TNF-\alpha$ المرتبط بصحة والتهاب دواعم السن العام لدى المدخنين .

لاحظ Söderlin وآخرون (2021) أن هناك علاقة معنوية بين مستويات $TNF-\alpha$ والعمر والتدخين والجنس للمرضى المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن.

كما لوحظ في الجدول (4-17) وجود فروق غير معنوية $P>0.05$ في تركيز $TNF-\alpha$ مع عامل الحشوات ونوع الإصابة للأشخاص المصابين بأمراض اللثة ، إذ كانت قيمة متوسط $\pm$ الانحراف المعياري (72.32 $\pm$ 101.01 80.24 $\pm$ 109.58 77.08 $\pm$ 111.13 و 43.14 $\pm$ 22.18 و 72.59 $\pm$ 108.63 و 83.18 $\pm$ 136.54 pg/ml على التوالي .

أشار Shrestha وآخرون (2017) إلى أن تركيز $TNF-\alpha$ أعلى لدى المصابين بالتهاب دواعم السن مقارنة بالأشخاص المصابين بالتهاب اللثة ، على الرغم من ذلك أن النتيجة لم تكن ذات دلالة احصائية .

جدول (4-17) مقارنة تركيز $TNF-\alpha$ بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى

		N	Mean	Std. Deviation	P value
Amalgam restoration	Yes	31	101.01	72.32	0.74
	No	29	109.58	80.24	N. S
Infection types	Chronic periodontitis	18	111.13	77.08	0.42 N. S
	Acute periodontitis	6	43.14	22.18	
	Chronic gingivitis	31	108.63	72.59	
	Acute gingivitis	5	136.54	83.18	

N. S = الفرق غير معنوي

5.2.4 قياس تركيز IL-10 في مصول مجموعتي المرضى والاصحاء

كما يشير الجدول (4-18) أن مستوى IL-10 في مصول المصابين كان أعلى من مستواه في مجموعة الاصحاء وبفروق معنوية عالية جداً $p < 0.001$ ، و كان متوسط $\pm$ الانحراف المعياري لمجموعة المرضى والاصحاء (243.59 ± 286.89) و (47.25 ± 103.60) pg/ ml على التوالي .

جدول (4-18) مقارنة تركيز IL-10 بين مجموعتي المرضى والاصحاء

Study groups		N	Mean	Std. Deviation	P value
IL_10 pg/ ml	Patient	60	286.89	243.59	0.001***
	Control	30	103.60	47.25	

*** = فروق معنوية عالية جداً

تشير نتائج دراسة (Rohaninasab وآخرون ، 2013 ؛ Fenol وآخرون ، 2014 ؛ Türer وآخرون ، 2017) أن تركيز IL-10 في مصول المرضى المصابين بأمراض اللثة أعلى من الاصحاء . وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . ولا يتفق مع ما جاء به Andia وآخرون (2011) أن تركيز IL-10 في مجموعة الاصحاء أعلى من مجموعة المرضى المصابين بالتهاب

دواعم السن . أوضحت الدراسات التي أجريت من قبل Kozak وآخرون (2020) الى ان السايوتوكينات المرتبطة بالالتهابات كـ IL-10 تلعب دوراً مهماً في إمرضيه التهاب اللثة (Periodontal pathogenecity). ولاحظ Zhang وآخرون (2021) ان تركيز IL-10 في لعاب المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن اكثر بشكل ملحوظ من الاصحاء (مجموعة السيطرة) .

كذلك وضع الجدول (4-19) تركيز IL-10 مقابل الجنس والتدخين والفئات العمرية للمرضى المصابين بأمراض اللثة ، اذ لوحظ وجود فروق معنوية عالية $p < 0.01$ بين الذكور والاناث المرضى (198.19 ± 134.57 و 359.46 ± 287.44 pg/ml على التوالي ، كما تشير النتائج ايضاً الى وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ في مستويات IL-10 بين المدخنين وغير المدخنين (208.03 ± 155.50 و 304.59 ± 257.20 pg/ml على التوالي ، والفئات العمرية للمرضى المصابين بامراض اللثة (238.80 ± 297.22 و 90.62 ± 187.84 و 311.25 ± 334.12 و 248.06 ± 368.42 و 230.26 ± 268.08 و 103.65 ± 205.68 pg/ml على التوالي .

جدول (4-19) مقارنة تركيز IL-10 بين الجنس والعمر وعامل التدخين لمجموعة المرضى

IL-10		N	Mean	Std. Deviation	P value
Sex	Male	27	198.19	134.57	0.01**
	Female	33	359.46	287.44	
Smoking	Yes	11	208.03	155.50	0.11
	No	49	304.59	257.20	N. S
Age periods	10-19	12	187.84	90.62	0.63 N. S
	20-29	18	297.22	238.80	
	30-39	22	334.12	311.25	
	40-49	3	368.42	248.06	
	50-59	2	268.08	230.26	
	≥ 60	3	205.68	103.65	

** = فروق معنوية عالية

N. S = الفرق غير معنوي

بين Söderlin وآخرون (2021) وجود علاقة معنوية بين تركيز IL-10 و العمر والتدخين والجنس للمرضى المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن. بينما لاحظ Duan وآخرون (2016) أن تركيز IL-10 في مصل الذكور المصابين بأمراض اللثة تكون أعلى من الإناث. وهذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية إذ أن تركيز IL-10 في الإناث المصابات أعلى من الذكور وبفرق معنوية عالية .

أشار Ioannidou (2017) إلى أن التهاب دواعم السن المزمن أكثر انتشاراً عند الذكور بنسبة 57% وعند النساء بنسبة 39% ، مما يدل على تحيز الجنس واحتمالية الإصابة أو التسبب بالمرض ، وكذلك وجد أن مرض السكري والتدخين له تأثير غير معنوي بين الجنسين ، إذ لاحظ انتشار نسبة التدخين 18.8% بين الذكور و 14.8% بين الإناث ، وأشار كذلك إلى أن التاريخ الطبيعي للثة تركزت على جنس واحد فقط وهو الذكور. بناءً على ذلك لا يمكن تعميم تلك النتائج كون نصف سكان العالم لم يدخلوا بالتحليل ، إذ من خلال نتائج الدراسة الحالية ، تبين أن الجنس يلعب دور مهم في مخاطر اللثة ودواعم السن . اتفقت نتائج الباحث Al-Ghurabi (2013) مع نتائج الدراسة الحالية الذي وجد علاقة غير معنوية في تركيز IL-10 بين المدخنين وغير المدخنين.

كذلك أظهرت نتائج الجدول (4-20) إلى وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ في مستوى IL-10 و مجموعة المرضى الذين لديهم حشوات من عدمه ونوع الإصابة بأمراض اللثة ، إذ كانت قيمة متوسط $\pm$ الانحراف المعياري (269.56 $\pm$ 212.75 و 305.41 $\pm$ 275.41) (306.13 $\pm$ 289.92 و 193.37 $\pm$ 125.78 و 296.34 $\pm$ 245.90 و 271.24 $\pm$ 170.07) pg/ml على التوالي .

جدول (4- 20) مقارنة تركيز IL-10 بين عامل الحشوات ونوع الإصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى

IL-10		N	Mean	Std. Deviation	P value
Amalgam restoration	Yes	31	269.56	212.75	0.57 N. S
	No	29	305.41	275.41	
Infection type	Chronic periodontitis	18	306.13	289.92	0.79 N. S
	Acute periodontitis	6	193.37	125.78	
	Chronic gingivitis	31	296.34	245.90	
	Acute gingivitis	5	271.24	170.07	

N. S = الفرق غير معنوي

تشير نتائج دراسة Fenol وآخرون (2014) أن مستويات IL-10 في مصول مرضى يعانون من التهاب اللثة أعلى من الذين تطورت حالتهم إلى التهاب دواعم السن ، مما يشير إلى دور العوامل البكتيرية في بدء استجابة IL-10 و كذلك الدور الوقائي له في الحد من تطور التهاب اللثة إلى التهاب دواعم السن .

بين (Geng وآخرون ، 2018 ؛ Moudi وآخرون ، 2018) تأثير تعدد أشكال IL-10 على قابلية الإصابة بالتهاب دواعم السن المزمن والعدواني ودورهما المحتمل في أعداد البكتريا تحت اللثة *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* و *P.gingivalis* ، إذ جمع عينات من مصل 92 شخص مصاب بالتهاب اللثة المزمن و 83 مصاب بالتهاب دواعم السن العدواني و 91 اصحاء مع الأخذ في نظر الاعتبار العمر والجنس وحالة دواعم السن ، إذ أشار إلى أن المتغيرات في جين محفز IL-10 لم تكن مرتبطة فقط بالاستعداد لالتهاب دواعم السن المزمن ، بل أثرت أيضاً على عدد البكتريا *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* الموجودة تحت اللثة في سكان الهان الصينية ، و أن تعدد أشكال IL-10 عامل خطر مفترض لعلاج التهاب دواعم السن المزمن ويرافق ذلك زيادة في القابلية والإصابة بذلك المرض .

درس Wang وآخرون (2019) تأثير العرق و نوع التهاب اللثة وعلاقته بحالة التدخين ومدى تأثير IL-10 على مجاميع الدارسة ، فوجد أن هناك اختلافات معنوية عالية من خلال تحليل المجموعة الفرعية . وكل ذلك لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ، التي أظهرت وجود فروق غير معنوية بين المرضى المدخنين وغير مدخنين و بين أنواع الإصابة بأمراض اللثة كما في الجدول (4-19) و (4-20).

6.2.4 قياس تركيز IL-23 في مصول مجموعتي المرضى والاصحاء

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع مستوى IL-23 لدى المرضى المصابين بأمراض اللثة مقارنة بمجموعة الاصحاء pg/ml (988.06±1362.35) مقارنة بمجموعة الاصحاء pg/ml (138.17±379.03) وبفرق معنوي عالية $p<0.01$ ذات دلالة احصائية كما موضح في الجدول (4-21).

جدول (4-21) مقارنة تركيز IL-23 بين مجموعتي المرضى والاصحاء

Groups		N	Mean	Std. Deviation	P value
IL_23 pg/ml	Patient	60	1362.35	988.06	0.002**
	Control	30	379.03	138.17	

** = فروق معنوية عالية

ذكر Kozak وآخرون (2020) أن IL-23 هو حركي خلوي تفرزه خلايا البلعم الكبير والخلايا التحشيرية بعد مواجهة الكائنات الدقيقة ويرتبط بالكثير من الأمراض المتعلقة بالمناعة ، وتم التعبير عنه بمستويات أعلى بشكل ملحوظ في المرضى المصابين بالتهاب اللثة مقارنة بمجموعة الأصحاء. و وجد Rohaninasab وآخرون (2013) زيادة في كمية IL-23 للأشخاص المصابين بالتهاب اللثة مقارنة بالأصحاء . وكل ذلك يتفق مع نتائج الدراسة الحالية . كما بين Zhang وآخرون (2021) أن تركيز IL-23 في لعاب المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن أعلى بكثير مقارنة بالأصحاء (مجموعة السيطرة).

كذلك تشير نتائج الجدول (4-22) إلى وجود فروق معنوية عالية $p < 0.01$ ذات دلالة احصائية في مستويات IL-23 بين الذكور والإناث المصابين بأمراض اللثة ، إذ كانت قيمة متوسط $\pm$ الانحراف المعياري (134.57 ± 198.19 و 287.44 ± 359.46) pg/ ml على التوالي .

بينما لوحظ وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ في مستوى IL-23 وعامل التدخين والفئات العمرية للمرضى (934.72 ± 1509.33 و 981.15 ± 1329.36) (888.27 ± 1204.47) و 999.81 ± 1769.24 و 989.30 ± 1273.87 و 987.66 ± 1561.58 و 426.90 ± 64.23 و 625.80 ± 270.52) pg/ ml على التوالي . كما في الجدول (4-22) .

جدول (4-22) مقارنة تركيز IL-23 بين الجنس والعمر والتدخين لمجموعة المرضى

IL_23		N	Mean	Std. Deviation	P value
Sex	Male	27	198.19	134.57	0.01**
	Female	33	359.46	287.44	
Smoking	Yes	11	1509.33	934.72	0.74
	No	49	1329.36	981.15	N. S
Age periods	10-19	12	1204.47	888.27	0.79 N. S
	20-29	18	1769.24	999.81	
	30-39	22	1273.87	989.30	
	40-49	3	1561.58	987.66	
	50-59	2	426.90	64.23	
	≥ 60	3	625.80	270.52	

** = فروق معنوية عالية

N. S = الفرق غير معنوي

يعتبر تدخين السجائر من اهم عوامل الخطر البيئية والتي ترتبط ارتباطاً وثيقاً ليس بالمخاطر فقط وانما بتشخيص التهاب اللثة ايضاً ، اذ ان التدخين يغير استجابة المضيف بما في ذلك وظيفه الاوعية الدموية وانشطة العدلات والتعبير عن الخلايا الظهارية و انتاج الاجسام المضادة واطلاق السايوتوكين كالـ IL-10 و IL-23 و TNF- α والوسائط الالتهابية (Al-Ghurabi ، 2013).

وجد Maboudi وآخرون (2019) ان هناك ارتباطاً معنوياً بين IL-23 ومجموعة المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن والحاد و بين IL-23 وتقدم العمر.

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية الى وجود فروق غير معنوية $P > 0.05$ في مستويات IL-23 بين المرضى الذين لديهم حشوات من عدمه و كذلك بين انواع الاصابة بأمراض اللثة 911.30 ± 1004.62 و 991.06 ± 1744.76 و 998.39 ± 1382.37 و 811.42 ± 400.26 و 918.03 ± 1387.98 و 971.59 ± 1792.52 pg/ml على التوالي . كما في الجدول (23-4).

جدول (23-4) مقارنة تركيز IL-23 بين عامل الحشوات ونوع الاصابة بأمراض اللثة لمجموعة المرضى

IL_23		N	Mean	Std. Deviation	P value
Amalgam restoration	Yes	31	1004.62	911.30	0.09
	No	29	1744.76	991.06	N. S
Infection types	Chronic periodontitis	18	1382.37	998.39	0.81 N. S
	Acute periodontitis	6	811.42	400.26	
	Chronic gingivitis	31	1387.98	918.03	
	Aute gingivitis	5	1792.52	971.59	

N. S = الفرق غير معنوي

أكد (Ohyama وآخرون ، 2009 ؛ Althebeti وآخرون ، 2018) ان تركيز IL-23 يزداد في المواقع المصابة بأمراض اللثة ، مما يشير إلى أن IL-23 قد يكون له دور في تطور تلك الامراض، اذ وجد ان هناك زيادة ذات دلالة إحصائية في تركيز IL-23 في الدم و السائل العنقي اللثوي لدى الاشخاص المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن مقارنة بمجموعة المصابين بالتهاب دواعم السن العدوانى و التهاب اللثة ومجموعة الاصحاء ، لذلك ، قد يكون IL-23 دوراً في التسبب في هذا المرض .

قارن Rivadeneyra-Burgos وآخرون (2017) تراكيز IL-23 في مصل الدم بين ثلاث مجموعات (مجموعة المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن الحاد و المصابين بالتهاب دواعم السن المزمن ومجموعة الأصحاء) ، وجد زيادة كبيرة في IL-23 عند المرضى المصابين بالتهاب دواعم السن الحاد والمزمن مقارنة بمجموعة الأصحاء ، ولم يجد فروق ذات دلالة إحصائية بينهم . على الرغم من الارتباطات الهامة لتركيز IL-23 في المصل مع المؤشرات الالتهابية الأخرى ، لا يؤثر نوع التهاب اللثة سواء كان مزمن أو حاد على مستويات الانترلوكين (Maboudi وآخرون ، 2019) .

7.2.4 قياس العلاقات الترابطية بين المتغيرات لمجموعة المرضى

تم قياس العلاقة الترابطية بين المتغيرات (IL-10 ، TNF α ، IgM ، IgG ، C4 ، C3) ، IL-23) للمرضى المصابين بأمراض اللثة وقد وجد في الدراسة الحالية ان IL-10 يرتبط طردياً مع المتغيرات IL-23 و TNF α وعكسياً مع المتغيرات IgG و IgM و C3 و C4. يرتبط TNF α طردياً مع المتغيرات IL-23 وعكسياً مع المتغيرات IgG و IgM و C3 و C4 . يرتبط IgG طردياً مع المتغيرات C4 و C3 وعكسياً مع المتغيرات IL-23 و IgM . أخيراً ، يرتبط C4 طردياً مع المتغيرات IgM و C3 وعكسياً مع المتغيرات IL-23 كما في الجدول (4-24).

وجد Al-Jebouri وآخرون (2015) ارتباطاً خطياً إيجابياً معنوياً بين C3 و C4 و IgA ، وارتباطاً سلبياً معنوياً بين C4 و IL-10 في المرضى الذين يعانون من أمراض اللثة وهذه النتائج متوافقة مع نتائج الدراسة الحالية. أظهر Aljuboury و Farhan (2020) زيادة معنوية في كمية C1 و C3 و C5 بالإضافة إلى ارتباط إيجابي مع تطور أو تراجع العملية الالتهابية ، أظهرت هذه البروتينات ارتباطاً إيجابياً معنوياً مع C1 لتطور المرض ، ولكنها غير معنوية مع الانحدار .

التهاب اللثة هو عدوى تسببها اللويحة السنية ، مما يعني حدوث تحديات مستضد جرثومي ، تأتي العناصر المناعية بأكملها من أقرب دورة دموية إلى موقع الإصابة حيث تتفاعل العملية المناعية المكتسبة (Frank و Wagner ، 2010) . إضافة الى ذلك ، تكلمة الجسور الفطرية للمناعة المكتسبة من خلال تنظيم تنشيط كل من الخلايا البائية والخلايا التائية ، إما بشكل مباشر أو من خلال التأثيرات على الخلايا المقدمة للمستضد ، التهاب اللثة الناجم عن اللويحات هو عدوى بكتيرية تبدأ من المستضدات والسموم البكتيرية التي بدأت على شكل التهاب اللثة الذي يشمل وحدة

اللثة (الظهارية والليفية والأوعية الدموية) التي تجذب العناصر المناعية من مصدر الدم القريب والعناصر المحددة وغير المحددة بما في ذلك نظام المتمم (Aljuboury و Farhan ، 2020).

جدول (24-4) العلاقات الترابطية بين المتغيرات

		IL_10	TNF_ α	IgG	C4
IL_10	R	1	.667**	-.451-**	-.230
	P		.000	.000	.077
IL_23	R	.522**	.385**	-.244	-.264*
	P	.000	.002	.060	.042
IgM	R	-.084	-.199	-.024	.003
	P	.524	.127	.854	.981
C3	R	-.356-**	-.337-**	.234	.277*
	P	.005	.009	.072	.032
C4	R	-.230	-.213	.154	1
	P	.077	.103	.240	

* = الفرق معنوي ($p < 0.05$)

** = فروق معنوية عالية ($p < 0.01$)

- = ارتباط سلبي

r = ارتباط بيرسون

p = الاحتمالية

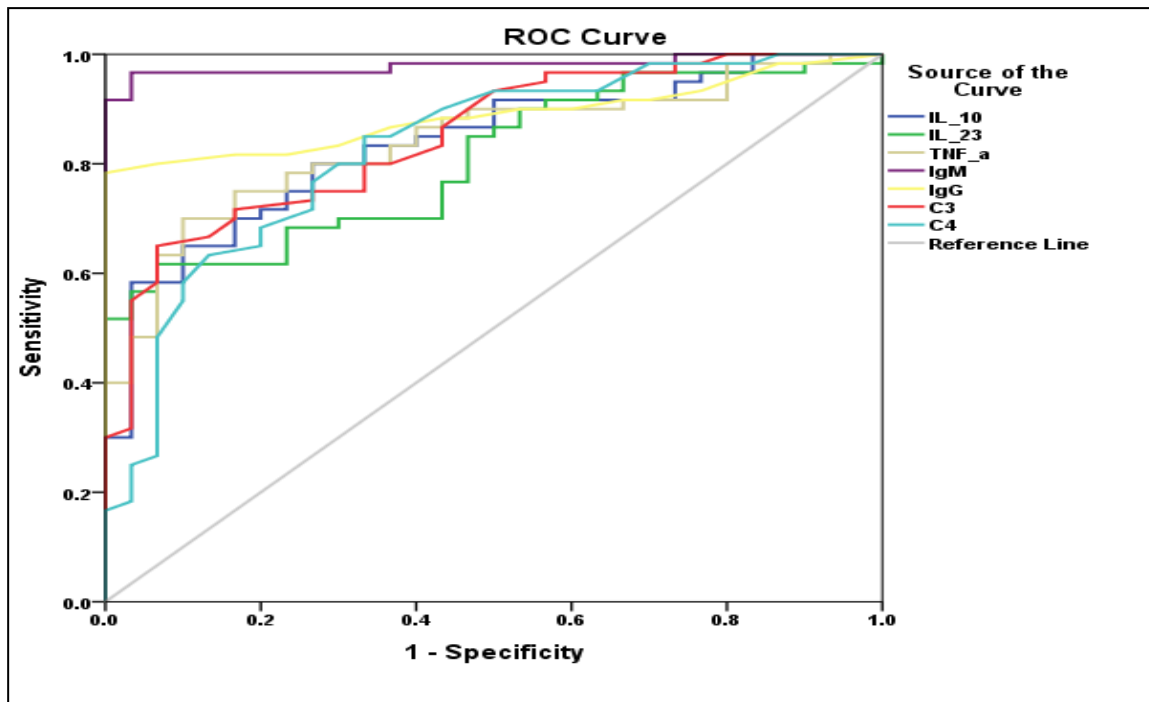
8.2.4 قياس حساسية و خصوصية المتغيرات لمجموعة المرضى

بينت نتائج الدراسة الحالية ان جميع المؤشرات المناعية (IL-10 ، IL-23 ، TNF- α ، IgM ، IgG ، C3 ، C4) سجلت نسب حساسية (Sensitivity) عالية (80% ، 85% ، 83% ، 98% ، 88% ، 80% ، 80%) على التوالي . اما بالنسبة للخصوصية (Specificity) ، فقد شكلت جميع المؤشرات المناعية (IL-10 ، IL-23 ، TNF- α ، IgM ، IgG ، C3 ، C4) نسبة خصوصية منخفضة (30% ، 46% ، 36% ، 46% ، 43% ، 73% ، 33%) على التوالي مقارنة بالمؤشرات المناعية الاخرى ، كما في الجدول (25-4) والشكل (1-4).

جدول (4-25) مقارنة حساسية و خصوصية المتغيرات لمجموعة المرضى

Variables	AUC	Sensitivity %	Specificity %
IL_10	0.836	80%	30%
IL_23	0.807	85%	46%
TNF_ α	0.839	83%	36%
IgM	0.980	98%	46%
IgG	0.888	88%	43%
C3	0.849	80%	37%
C4	0.828	80%	33%

AUC = المنطقة تحت المنحنى



الشكل (4-1) منحنى الورك للحساسية وخصوصية المتغيرات

يسهم IL-10 بشكل كبير في التسبب في امراض اللثة و يثبط إنتاج IL-1 و TNF- α و IL-6 و IL-8 و IL-12 و IL-18 (Chatzopoulos وآخرون ، 2018) .

تشير الدراسات أن IL-10-592C < تعدد الأشكال كان مرتبطاً إحصائياً بمخاطر التهاب دواعم السن في عموم السكان ، إضافة الى ذلك ، ارتبطت أشكال IL-10-1082A و IL-10 و G < IL-10

تعد IL-10 ذات صلة سريرية عالية بحسب العرق وستكون علامة مفيدة لتحديد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالتهاب دواعم السن (Mashhadiabbas وآخرون، 2021).

أوضحت نتائج الدراسة إلى أن IL-23 لديه حساسية عالية في الكشف عن التهاب دواعم السن المزمن (Kozak وآخرون، 2020) وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات مع عدد أكبر من السكان وطرق أكثر دقة لتوضيح دور IL-23 كعامل مسبب في أمراض اللثة العدوانية (Althebeti وآخرون، 2018).

بينت نتائج دراسة Prince Jain وآخرون (2020) إلى وجود علاقة إيجابية بين أمراض اللثة وزيادة مستويات TNF- α في مصل الدم وأن هناك احتمالية استخدام تقدير TNF- α في المصل "كعلامة" لأمراض اللثة في المستقبل، مع ذلك فما يزال احتمال غياب أو انخفاض مستويات TNF- α في المصل، إلى وجود ضرر ثابت (Stable lesion)، بينما تشير المستويات المرتفعة من TNF- α إلى موقع إصابة نشط، وبوساطة الدراسات التفصيلية والاختبار بنظر الاعتبار شدة المرض من عدمه يمكن أن توجي النتائج إلى إمكان استخدامه في المصل كمؤشر لأمراض اللثة.

الاستنتاجات Conclusions

في ضوء نتائج الدراسة الحالية تم التوصل الى الاستنتاجات الرئيسية الآتية :-

- 1- ارتفعت نسبة الإصابة بأمراض اللثة لدى الإناث مقارنة في الذكور ارتفاعاً غير معنوياً .
- 2- ان أكثر الفئات العمرية تعرضاً للإصابة هي الفئة العمرية 30-39 سنة وقلها عرضة هي الفئة العمرية 50-59 سنة .
- 3- هناك علاقة غير معنوية بين الإصابة بأمراض اللثة وعامل التدخين .
- 4- هناك فرق غير معنوي بين المرضى الذين لديهم حشوات من عدمه .
- 5- ان أكثر أنواع امراض اللثة انتشارا هو التهاب اللثة المزمن Chronic gingivitis وقلها التهاب اللثة الحاد Acute gingivitis .
- 6- ارتفع بروتين سي التفاعلي CRP ارتفاعاً معنوياً عالياً في المرضى مقارنة بالأصحاء .
- 7- كان مستوى مكونات المتمم C3 و C4 في مجموعة المرضى اعلى من مستوياتها في مجموعة الأصحاء .
- 8- ارتفع مستوى IgG و IgM بشكل معنوي في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة الأصحاء .
- 9- ازداد تركيز TNF- α زيادة معنوية في مجموعة المرضى مقارنة بالأصحاء .
- 10- ارتفع مستوى IL-10 و IL-23 بشكل معنوي في مجموعة المرضى مقارنة بالأصحاء .

التوصيات Recommendations

- 1- دراسة تأثير البكتريا (الهوائية واللاهوائية) على اللثة و دواعم السن .
- 2- دراسة العلاقة بين امراض المناعة الذاتية كالسكري النوع الاول ، والتهاب المفاصل ، والعظام ، و التهاب اللثة ، والتهاب دواعم السن .
- 3- ممكن دراسة امراض اللثة كلا على حدة دراسة تفصيلية مبيناً فيها تأثير العوامل المناعية واثرها الفاعل في احداث المرض .
- 4- دراسة تأثير عمليات زرع الاسنان في إمرضيه التهاب اللثة .
- 5- دراسة تأثير الاصابة بفايروس Covid-19 بإمرضيه الاسنان .

- ❖ Agarwal, A., Verma, S., Burra, U., Murthy, N. S., Mohanty, N. K., and Saxena, S. (2006). Flow cytometric analysis of Th1 and Th2 cytokines in PBMCs as a parameter of immunological dysfunction in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder. ***Cancer Immunology, Immunotherapy***, 55:(6), 734-743.
- ❖ Agrawal, P., Sanikop, S., Patil, S., Agrawal, P., Agrawal, A., and Malleshappa, A. (2018). Estimation of Salivary Tumour Necrosis Factor- α Levels in Post-menopausal Women with Chronic Periodontitis. ***Journal of Clinical & Diagnostic Research***, 12:(5), 10-14.
- ❖ Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., ... and Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. ***Journal of allergy and clinical immunology***, 127:(3), 701-721.
- ❖ Akkaya, M., Kwak, K., and Pierce, S. K. (2020). B cell memory: building two walls of protection against pathogens. ***Nature Reviews Immunology***, 20:(4), 229-238.
- ❖ Alam, M. N., Mishra, P., and Chandrasekaran, S. C. (2012). Gender basis of periodontal diseases. ***Indian J Basic Appl Med Res***, 2:(1), 128-135.
- ❖ Al-Ghurabi, B. H. (2013). Impact of Smoking on the IL-1 [Beta], IL-8, IL-10, IL-17 and TNF- α Production in Chronic Periodontitis Patients. ***Journal of Asian Scientific Research***, 3:(5), 462-470.
- ❖ Al-Jebouri, M. M., and Al-Hadeethi, H. M. (2015). Some Immunological Aspects of Iraqi Patients With Periodontal Diseases. ***World J Pharm Res***, 4, 1869-82.
- ❖ Aljuboury, A. A., and Farhan, S. (2020). Nephelometric Quantification of Complement C1, C3 and C5 Components of Gingival Blood, From

-
- Health to Early Disease. Experimental Study on Human. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11:(4), 270-274.
- ❖ Althebeti, G. R., Elfasakhany, F. M., and Talla, E. A. (2018). Evaluation of interleukin-23 in periodontal health and disease. *Int. J. Health Sci. Res*, 8, 226-232.
 - ❖ Andia, D. C., de Oliveira, N. F., Letra, A. M., Nociti Jr, F. H., Line, S. R., and de Souza, A. P. (2011). Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis . *Journal of periodontology* , 82:(6), 893-899.
 - ❖ Arason, G. J., Bodvarsson, S., Sigurdarson, Þ. S., Sigurdsson, G., Þorgeirsson, G., Gudmundsson, S., Kramer, G., and Füst, G. (2003). An age-associated decrease in the frequency of C4B* Q0 indicates that null alleles of complement may affect health or survival. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1010:(1), 496-499.
 - ❖ Armitage, G. C., and Cullinan, M. P. (2010). Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis . *Periodontology* 2000, 53, 12-27.
 - ❖ Balaji, T. M., and Rao, S. R. (2020). Salivary, Plasma, and Gingival Levels of Melatonin and TNF- α in Nonsmokers and Current Smokers with and without Periodontal Disease. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 21:(8), 898-904.
 - ❖ Bansal, T., Pandey, A., Deepa, D., and Asthana, A. K. (2014). C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: a brief review. *JCDR*, 8:(7), 21-24.
 - ❖ Bartova, J., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Mysak, J., Prochazkova, J., Duskova, J., ... and Podzimek, S. (2014). Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *Journal of immunology research*, 2014, 1-9.

- ❖ Baz, H., Ichihara, K., Selim, M., Awad, A., Aglan, S., Ramadan, D., ... and Elgaddar, O. (2021). Establishment of reference intervals of clinical chemistry analytes for the adult population in Egypt. *PLOS ONE* , 16:(3), 1-17.
- ❖ Belghith, M., Bahrini, K., Kchaou, M., Maghrebi, O., Belal, S., and Barbouche , M. R. (2018). Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine*, 108, 160-167.
- ❖ Bijjiga, E., and Martino, A. T. (2013). Interleukin 10 (IL-10) regulatory cytokine and its clinical consequences. *J Clin Cell Immunol S*, 1,(2),1-6.
- ❖ Bosma-den Boer, M. M., van Wetten, M. L., and Pruimboom, L. (2012). Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutrition & metabolism*, 9: (1), 1-14.
- ❖ Brenner, D., Blaser, H., and Mak, T. W. (2015). Regulation of tumour necrosis factor signaling : live or let die. *Nature Reviews Immunology* , 15:(6), 362-374.
- ❖ Brodin, P. (2020). New approaches to the study of immune responses in humans. *Human genetics*, 139:(6), 795-799.
- ❖ Buhlin, K., Holmer, J., Gustafsson, A., Hörkkö, S., Pockley, A. G., Johansson, A., ... and Pussinen, P. J. (2015). Association of periodontitis with persistent, pro-atherogenic antibody responses. *Journal of clinical periodontology*, 42:(11), 1006-1014.
- ❖ Caillet, J., Mignan, S., Pham-Dang, N., and Devoize, L. (2020). Analysis of leptin concentrations in oral fluids (saliva and crevicular gingival fluid) and blood in patients with chronic periodontal disease: systematic review of literature. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery* , 26:(1),1-8.

-
- ❖ Caruso, A., Vollmer, J., Machacek, M., and Kortvely, E. (2020). Modeling the activation of the alternative complement pathway and its effects on hemolysis in health and disease. *PLoS computational biology*, 16:(10),
 - ❖ Castelo-Branco, C., and Soveral, I. (2014). The immune system and aging: a review. *Gynecological Endocrinology*, 30:(1), 16-22.
 - ❖ Catalan-Dibene, J., Vazquez, M. I., Nuccio, S. P., Karimzadeh, A., Kastenschmidt, J. M., Villalta, S. A., ... and Zlotnik, A. (2017). Identification of IL-40, a novel B cell-associated cytokine. *The Journal of Immunology*, 199:(9), 3326-3335.
 - ❖ Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., ... and Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* , 20, 577-568 .
 - ❖ Çetin, M. B., Sezgin, Y., Yilmaz, M. N. N., and Seçgin, C. K. (2021). Assessment of carotid artery calcifications on digital panoramic radiographs and their relationship with periodontal condition and cardiovascular risk factors. *international dental journal*, 71:(2), 160-166.
 - ❖ Chapple, I. L. (2014). Time to take periodontitis seriously. *BMJ* ,(online), 10:(348),2645.
 - ❖ Chatzopoulos, G., Doufexi, A. E., Wolff, L., and Kouvatsi, A. (2018). Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and the risk of further periodontal disease progression. *Brazilian oral research*, 32 ,1-12.
 - ❖ Checchi, V., Daprile, G., Genovesi, K., and Checchi, L. (2019). Assessment of C-Reactive Protein Levels in Periodontal Patients Using a Standard Laboratory Procedure. *Global Journal of Oral Science*, 5, 1-7.

- ❖ Chellappa, L. R., and Prabakar, J. (2019). International Journal of research in Pharmaceutical Sciences . ***International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences***, 2020 : (11) 134-139 .
- ❖ Cheng, R., Wu, Z., Li, M., Shao, M., and Hu, T. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. ***International journal of oral science***, 12:(1), 1-9.
- ❖ Colombo, A. P. V., Boches, S. K., Cotton, S. L., Goodson, J. M., Kent, R., Haffajee, A. D. and Paster, B. J. (2009). Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. ***Journal of periodontology***, 80:(9), 1421-1432.
- ❖ Cope F. G. and Cope A. (2011). Gingivitis: symptoms, causes and treatment. ***Dental Nursing***, 7:(8) 436-439.
- ❖ Côté-Daigneault, J., Bouin, M., Lahaie, R., Colombel, J. F., and Poitras, P. (2015). Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?. ***United European gastroenterology journal***, 3:(5), 419-428.
- ❖ de Almeida , P. D. V., Gregio, A. M., Machado, M. A., De Lima, A. A., and Azevedo, L. R. (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. ***J Contemp Dent Pract***, 9:(3), 72-80.
- ❖ Demirer, S., Özdemir, H., Şencan, M., and Marakoğlu, I. (2007). Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. ***European journal of dentistry***, 1:(2), 111-114.
- ❖ Dholey, M. K., Kole, D., Rambabu, D., and Sen, S. (2017). Comparative estimation of salivary and serum C-reactive protein

- levels in chronic periodontitis with or without Type II diabetes mellitus: A clinico-biochemical study. *SRM Journal of Research in Dental Sciences* , 8:(3), 99-104.
- ❖ Ding, C., Ji, X., Chen, X., Xu, Y., and Zhong, L. (2014). TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *Journal of clinical periodontology*, 41(8), 748-759.
 - ❖ Duan, X., Gleason, R. C., Li, F., Hosur, K. B., Duan, X., Huang, D., ... and Liang, S. (2016). Sex dimorphism in periodontitis in animal models. *Journal of periodontal research*, 51:(2), 196-202.
 - ❖ Dye, B. A., Thornton-Evans, G., Li, X., and Iafolla, T. (2015). Dental caries and tooth loss in adults in the United States, 2011-2012. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, *National Center for Health Statistics*, 197:(197),1-8.
 - ❖ Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, 31:(1), 135-166.
 - ❖ Ebersole, J. L., Dawson III, D. R., Morford, L. A., Peyyala, R., Miller, C. S., and González, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host . *Periodontology 2000* , 62:(1), 163-202.
 - ❖ Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., and Genco, R. J. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of dental research*, 91:(10), 914-920.
 - ❖ Emmatty, R., Mathew, J. J., and Kuruvilla, J. (2013). Comparative evaluation of subgingival plaque microflora in pregnant and non-

- pregnant women: A clinical and microbiologic study. *Journal of Indian Society of Periodontology* , 17:(1), 47.
- ❖ Eriksson K. (2017). Studies on the relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. THESIS (Ph.D.).
 - ❖ Fajgenbaum, D. C., and June, C. H. (2020). Cytokine storm. *New England Journal of Medicine*, 383:(23), 2255-2273.
 - ❖ Fenol, A., Sasidharan, R. K., and Krishnan, S. (2014). Levels of interleukin-10 in gingival crevicular fluid and its role in the initiation and progression of gingivitis to periodontitis. *Journal of Oral Hygiene & Health*, 2:(135),5-15.
 - ❖ Ferreira, V. L., Borba, H. H., Bonetti, A. D. F., Leonart, L. P., and Pontarolo, R. (2018). Cytokines and interferons: types and functions. *In Autoantibodies and cytokines. IntechOpen*.
 - ❖ Fitzpatrick, R. E., Wijeyewickrema, L. C., and Pike, R. N. (2009). The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. *Future microbiology* ,4:(4), 3-18.
 - ❖ Freitas, P. G. D., Vieira, H. C. D. C., Oliveira, N. D., and Santos Filho, C. A. C. D. IJZ, et al.(2018) Main Predictors of Necrotizing Periodontal Diseases: A Review. *Dentistry*, 8:(475), 2161-1122.
 - ❖ Furuta, M., Ekuni, D., Irie, K., Azuma, T., Tomofuji, T., Ogura, T., and Morita, M. (2011). Sex differences in gingivitis relate to interaction of oral health behaviors in young people. *Journal of periodontology* , 82:(4), 558-565.
 - ❖ Garlanda, C., Dinarello, C. A., and Mantovani, A. (2013). The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*, 39:(6), 1003-1018.

- ❖ Gasteiger, G., D'osualdo, A., Schubert, D. A., Weber, A., Bruscia, E. M., and Hartl, D. (2017). Cellular innate immunity: an old game with new players. *Journal of innate immunity*, 9:(2), 111-125.
- ❖ Ge X., Rodriguez R., Trinh M., Gunsolley J., and Xu P. (2013). Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis. *PloS ONE*, 8:(6)1-11.
- ❖ Gemeel Abd , F. (2008) . Studying of immunoglobulins , C3, C4 and IL-8 concentrations in serum smokers and nonsmokers . *journal of kerbala university*, 6:(3), 16-19.
- ❖ Geng, Y., Li, L., Wang, X., He, F., Zhou, Y., Yang, M., and Xu, Y. (2018). Interleukin-10 polymorphisms affect the key periodontal pathogens in Chinese periodontitis patients . *Scientific reports* , 8:(1), 1-10.
- ❖ Gerosa, F., Baldani-Guerra, B., Lyakh, L. A., Batoni, G., Esin, S., Winkler-Pickett, R. T., ... and Trinchieri, G. (2008). Differential regulation of interleukin 12 and interleukin 23 production in human dendritic cells . *The Journal of experimental medicine* , 205:(6), 1447-1461.
- ❖ Giuca, M. R., Pasini, M., Tecco, S., Giuca, G., and Marzo, G. (2014). Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients . *BMC immunology* , 15:(1), 1-5.
- ❖ Gomes, F. I. F., Aragão, M. G. B., Barbosa, F. C. B., Bezerra, M. M., Pinto, V. D. P. T., and Chaves, H. V. (2016). Inflammatory cytokines interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α -novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. *Journal of oral and maxillofacial research*, 7:(2)1-10.
- ❖ Gomez-Bañuelos, E., Johansson, L., König, M. F., Lundquist, A., Paz, M., Buhlin, K., ... and Andrade, F. (2020). Exposure to

- Aggregatibacter Actinomycetemcomitans before Symptom Onset and the Risk of Evolving to Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical medicine*, 9:(6), 1-10.
- ❖ Goriely, S., Neurath, M. F., and Goldman, M. (2008). How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nature Reviews Immunology*, 8:(1), 81-86.
 - ❖ Grande, M. A., Belstrøm, D., Damgaard, C., Holmstrup, P., Thangaraj, S. S., Nielsen, C. H., and Palarasah, Y. (2021). Complement split product C3c in saliva as biomarker for periodontitis and response to periodontal treatment. *Journal of Periodontal Research*, 56:(1), 27-33.
 - ❖ Graswinckel, J. E. M., Van Der Velden, U., Van Winkelhoff, A. J., Hoek, F. J., and Loos, B. G. (2004). Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *Journal of clinical periodontology*, 31:(7), 562-568.
 - ❖ Grover H. and Bhardwaj A. (2013). Smoking and Periodontal Disease. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 2:(2), 7-13.
 - ❖ Guadagni, F., Ferroni, P., Palmirotta, R., Portarena, I., Formica, V., and Roselli, M. (2007). TNF/VEGF cross-talk in chronic inflammation-related cancer initiation and progression: an early target in anticancer therapeutic strategy. *in vivo*, 21:(2), 147-161.
 - ❖ Gunepin, M., Derache, F., Trousselard, M., Salsou, B., and Risso, J. J. (2018). Impact of chronic stress on periodontal health. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 24:(1), 44-50.
 - ❖ Gupta, N. D., Agrawal, N., Gupta, N., Khan, S., and Singh, P. (2016). Effect of smoking on potential salivary markers of

- periodontal disease: A clinical and biochemical study. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*, 14:(4), 377- 382.
- ❖ Gupta, S., Gupta, I., Gupta, R., and Gupta, P. (2017). Role of C-reactive protein in periodontal disease—a review. *Int J Contemp Med Res*, 4:(5), 980-5.
 - ❖ Gustavo G. , Andreza Maria Fabio Aranha and Elcia Maria Varize Silveira (2012). Inflammation, Chronic Diseases and Cancer - Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases . The Role of Chemokines and Cytokines in the Pathogenesis of Periodontal and Periapical Lesions: Current Concepts. Chapter 10 , 219 -264 , Source InTech.
 - ❖ Hajishengallis, G., Kajikawa, T., Hajishengallis, E., Maekawa, T., Reis, E. S., Mastellos, D. C., ... and Lambris, J. D. (2019). Complement-dependent mechanisms and interventions in periodontal disease. *Frontiers in immunology*, 10, 1-11.
 - ❖ Hammam, O., Mahmoud, O., Zahran, M., Sayed, A., Salama, R., Hosny, K., and Farghly, A. (2013). A possible role for TNF- α in coordinating inflammation and angiogenesis in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma . *7 Gastrointestinal cancer research: GCR* , 6:(4), 107-114.
 - ❖ Hayashi, F., Yanagawa, Y., Onoé, K., and Iwabuchi, K. (2010). Dendritic cell differentiation with prostaglandin E2 results in selective attenuation of the extracellular signal-related kinase pathway and decreased interleukin-23 production . *Immunology* , 131:(1), 67-76.
 - ❖ Herrera, D., Retamal-Valdes, B., Alonso, B., and Feres, M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing

- periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*, 45, 78-94.
- ❖ Himani, G. S., Prabhuji, M. L. V., and Karthikeyan, B. V. (2014). Gingival crevicular fluid and interleukin-23 concentration in systemically healthy subjects: their relationship in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*, 49:(2), 237-245.
 - ❖ Houen, G., and Trier, N. (2020). Molecular Recognition and Advances in Antibody Design and Antigenic Peptide Targeting . *J. Mol. Sci.* 2020, 21:(4), 1-2.
 - ❖ <https://www.dentistryiq.com/dental-hygiene/clinical-hygiene/article/16351244/smoking-and-periodontitis> .
 - ❖ Hussein, B. J., Atallah, H. N., and AL-Dahhan, N. A. A. (2020). Salivary levels of Interleukin-6, Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Smokers Aged 35-46 Years with Dental Caries Disease. *Medico Legal Update*, 20:(4), 1464-1470.
 - ❖ Ioannidou, E. (2017). The sex and gender intersection in chronic periodontitis. *Frontiers in public Health*, 5:(189),1-8.
 - ❖ Isola, G., Polizzi, A., Patini, R., Ferlito, S., Alibrandi, A., and Palazzo, G. (2020). Association among serum and salivary A. actinomycetemcomitans specific immunoglobulin antibodies and periodontitis . *BMC Oral Health*, 20:(1), 1-13.
 - ❖ Jain, A., Bhavsar, N. V., Baweja, A., Bhagat, A., Ohri, A., and Grover, V. (2020). Gender-Associated Oral and Periodontal Health Based on Retrospective Panoramic Radiographic Analysis of Alveolar Bone Loss. In Gender-related Differences in Health and Disease. IntechOpen.

- ❖ Jayaprakash, D., Aghanashini, S., Vijayendra, R. R., Chatterjee, A., Rosh, R. M., and Bharwani, A. (2014). Effect of periodontal therapy on C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of patients with gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and biochemical study . ***Journal of Indian Society of Periodontology*** , 18:(4), 456-460.
- ❖ Jiang, Y., Zhou, X., Cheng, L., and Li, M. (2020). The impact of smoking on subgingival microflora: From periodontal health to disease. ***Frontiers in microbiology***, 11:(66),1-13.
- ❖ Joshipura, V., Yadalam, U., and Brahmavar, B. (2015). Aggressive periodontitis: A review. ***Journal of the International Clinical Dental Research Organization***, 7:(1), 11-17.
- ❖ Kadri, Z. H. M., Alabassi, H. M., and Taher, A. J. (2021). Saliva of Tobacco Smokers a Profile of C3, IgA, Amylase and Total protein. ***Medico Legal Update***, 21:(1), 1093-1097.
- ❖ Kalliolias, G. D., and Ivashkiv, L. B. (2016). TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies . ***Nature Reviews Rheumatology***, 12:(1), 49-62.
- ❖ Karteva, T., and Manchorova-Veleva, N. (2020). The role of the immune response in chronic marginal and apical periodontitis . ***Folia Medica***, 62, 238-243.
- ❖ Kashetty, M., Kumbhar, S., Patil, S., and Patil, P. (2018). Oral hygiene status, gingival status, periodontal status, and treatment needs among pregnant and nonpregnant women: A comparative study. ***Journal of Indian Society of Periodontology***, 22:(2), 164-170.
- ❖ Kayal, R. A. (2013). The role of osteoimmunology in periodontal disease . ***BioMed research international***, 2013 , 1-13.

- ❖ Kebschull, M., and Papapanou, P. N. (2011). Periodontal microbial complexes associated with specific cell and tissue responses . *Journal of clinical periodontology*, 38, 17-27.
- ❖ Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., and Peterson, M. S. (2020) . Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies . *Antibodies*, 9:(4), 1-53.
- ❖ Kinane, D. F., and Lappin, D. F. (2001). Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease . *Acta Odontologica Scandinavica*, 59:(3), 154-160.
- ❖ Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., and Papapanou, P. N. (2017). Authors' reply: Predictive diagnostic tests in periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3:(1), 1-14.
- ❖ Koppolu, P., Durvasula, S., Palaparthi, R., Rao, M., Sagar, V., Reddy, S. K., and Lingam, S. (2013). Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan African Medical Journal*, 15:(1).
- ❖ Kozak, M., Dabrowska-Zamojcin, E., Mazurek-Mochol, M., and Pawlik, A. (2020). Cytokines and Their Genetic Polymorphisms Related to Periodontal Disease. *Journal of Clinical Medicine* , 9:(12), 1-20 .
- ❖ Kuciel-Lewandowska, J., Kasperczak, M., Szybinska, M., Gnus, J., and Paprocka-Borowicz, M. (2020). C-Reactive Protein (CRP) and Health Resort Reaction. *Journal of Chemistry*, 2020 , 1-7.
- ❖ Kulshrestha, R., Srinivasa, T. S., and Biswas, J. (2013). Role of immunoglobulin G and A in periodontitis: A review. *J Pure Appl Microbiol*, 7:(1), 673-676.
- ❖ Kwon, E. Y., Choi, Y. K., Choi, J., Lee, J. Y., and Joo, J. Y. (2016). Effective Management of Acute Necrotizing Ulcerative

- Gingivitis with Proper Diagnosis and Immediate Treatment. *Journal of Korean Dental Science* , 9:(2), 81-89.
- ❖ Lang, N. P., Schätzle, M. A., and Löe, H. (2009). Gingivitis as a risk factor in periodontal disease . *Journal of clinical periodontology* , 36, 3-8.
 - ❖ Lauritano, D., Moreo, G., Limongelli, L., Tregambi, E., Palmieri, A., and Carinci, F. (2020). Drug-Induced Gingival Overgrowth: A Pilot Study on the Effect of Diphenylhydantoin and Gabapentin on Human Gingival Fibroblasts . *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17:(21), 1-13.
 - ❖ Leffler, J., Bengtsson, A. A., and Blom, A. M. (2014). The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(9), 1601-1606.
 - ❖ Leite, A. C. E., Carneiro, V. M. D. A., and Guimarães, M. D. C. M. (2014). Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 29:(1), 69-77.
 - ❖ Liao, C. H., Fei, W., Shen, Z. H., Yin, M. P., and Lu, C. (2014). Expression and distribution of TNF- α and PGE2 of periodontal tissues in rat periodontitis model . *Asian Pacific journal of tropical medicine* , 7:(5), 412-416.
 - ❖ Luan, Y. Y., and Yao, Y. M. (2018). The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in immunology*, 9, 1-8.
 - ❖ Lupardus, P. J., and Garcia, K. C. (2008). The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *Journal of molecular biology*, 382:(4), 931-941.

- ❖ Ma, K., Zhang, H., and Baloch, Z. (2016). Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 17:(5), 1-22.
- ❖ Maboudi, A., Eghbalian-Nouzanizadeh, A., Seifi, H., Bahar, A., Mohadese, M., Mohammadpour, R. A., ... and Sepehrimanesh, M. (2019). Serum levels of interleukin-23 and 35 in patients with and without type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Caspian journal of internal medicine*, 10:(3), 295–302.
- ❖ Machuca, G., Rosales, I., Lacalle, J. R., Machuca, C., and Bullón, P. (2000). Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *Journal of periodontology*, 71:(1), 73-78.
- ❖ Maekawa, T., Abe, T., Hajishengallis, E., Hosur, K. B., DeAngelis, R. A., Ricklin, D.,. and Hajishengallis, G. (2014). Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis. *The Journal of Immunology* , 192:(12), 6020-6027.
- ❖ Mancini, G. J. A. J., Carbonara, A. T., and Heremans, J. F. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion . *immunochemistry*, 2:(3), 235-254.
- ❖ Mann, J., Bernstein, Y., and Findler, M. (2020). Periodontal disease and its prevention, by traditional and new avenues. *Experimental and therapeutic medicine*, 19:(2), 1504-1506.
- ❖ Marchevsky, A. M., and Wick, M. R. (Eds.). (2014). Pathology of the Mediastinum. Cambridge University Press.
- ❖ Martinez-Aguilar, V. M., Carrillo-Avila, B. A., Sauri-Esquivel, E. A., Guzman-Marin, E., Jiménez-Coello, M., Escobar-García, D.

- M., and Pozos-Guillén, A. (2019). Quantification of TNF- α in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes . **BioMed research international** , 2019 ,1-6.
- ❖ Mashhadiabbas, F., Dastgheib, S. A., Hashemzahi, A., Bahrololoomi, Z., Asadian, F., Neamatzadeh, H., ... and Daliri, K. (2021). Association of IL-10-1082A> G,-819C> T, and-592C> A polymorphisms with susceptibility to chronic and aggressive periodontitis : a systematic review and meta-analysis . **Inflammation Research**, 70:(64),1-16.
 - ❖ McKenzie BS. and Kastelein RA. (2006). Cua DJ. Understanding the IL-23/IL-17 immune pathway. **Trends Immunol**; 27: (1) 17–23.
 - ❖ Megson, E. D. (2011). C-reactive protein, periodontitis and systemic inflammation . A report submitted to the University of Adelaide in partial fulfillment of requirements of the Degree of Doctor of Clinical Dentistry (Periodontology) , University of Australia , 1-102.
 - ❖ Mei, F., Xie, M., Huang, X., Long, Y., Lu, X., Wang, X., and Chen, L. (2020). Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: **Current Status. Pathogens**, 9:(11), 944.
 - ❖ Melnick J. and Adelberg's (2007). medical microbiology. **Sultan Qaboos Univ. Med. J**, 7: (3), 273-275. Authors: Geo F Brooks , Karen C Carroll , Janet S Butel , Stephen A Morse Publisher : McGraw-Hill.
 - ❖ Menter, A., Krueger, G. G., Paek, S. Y., Kivelevitch, D., Adamopoulos, I. E., and Langley, R. G. (2021). Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities. **Dermatology and Therapy**, 1-16.

- ❖ Merle, N. S., Church, S. E., Fremeaux-Bacchi, V., and Roumenina, L. T. (2015). Complement system part I–molecular mechanisms of activation and regulation. *Frontiers in immunology*, 6:(4), 1-31.
- ❖ Morhardt, T. L., Hayashi, A., Ochi, T., Quirós, M., Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., ... and Kamada, N. (2019). IL-10 produced by macrophages regulates epithelial integrity in the small intestine. *Scientific reports*, 9:(1), 1-10.
- ❖ Moudi, B., Heidari, Z., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., and Moudi, M. (2018). Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dental research journal* , 15:(1), 71–79.
- ❖ Muñoz-Carrillo, J. L., Hernández-Reyes, V. E., García-Huerta, O. E., Chávez-Ruvalcaba, F., Chávez-Ruvalcaba, M. I., Chávez-Ruvalcaba, K. M., and Díaz-Alfaro, L. (2019). Pathogenesis of Periodontal Disease. In Periodontal Disease-Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations. *IntechOpen*, 2-15.
- ❖ Nardi, G. M., Grassi, R., Campus, G., Pareti, M. L., Stasio, D. D., Petruzzi, M., and della Vella, F. (2020). Topical Application of Chlorhexidine Gel with Brush-On Technique in the Tailored Treatment of Plaque Induced Gingivitis. *Applied Sciences*, 10:(17), 1-6.
- ❖ Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M., Gaffar B. and Almas K. (2020). Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020,1-8.
- ❖ Noh, M. K., Jung, M., Kim, S. H., Lee, S. R., Park, K. H., Kim, D. H., ... and Park, Y. G. (2013). Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α

- levels in the gingival tissue of patients with periodontitis . *Experimental and therapeutic medicine*, 6:(3), 847-851.
- ❖ Ohyama, H., Kato-Kogoe, N., Kuhara, A., Nishimura, F., Nakasho, K., Yamanegi, K., ... and Terada, N. (2009). The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *Journal of dental research*, 88:(7), 633-638.
 - ❖ Ower P.H. (2019). Dental Update, New classification system for periodontal and peri-implant diseases . *Dental Update*, 46:(1) 8-11.
 - ❖ Page, R. C., and Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Laboratory investigation; *a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-249.
 - ❖ Pan,W., Wang, Q., and Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis . *International journal of oral science*, 11:(3), 1-13.
 - ❖ Pastor-Fernández, G., Mariblanca, I. R., and Navarro, M. N. (2020). Decoding il-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. *Cells*, 9:(9), 2044.
 - ❖ Patel, A. (2020). A new approach to periodontal management. *British Dental Journal* , 228 : (4) ,1-2. 304
 - ❖ Patil, V. A., and Desai, M. H. (2013). Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: a clinicobiochemical study. *The journal of contemporary dental practice*, 14:(2), 233-237.
 - ❖ Platt, J. L., and Cascalho, M. (2015). IgM in the kidney: a multiple personality disorder. *Kidney international*, 88:(3), 439-441.
 - ❖ Podzimek, S., Mysak, J., Janatova, T., and Duskova, J. (2015). C-reactive protein in peripheral blood of patients with chronic and

- aggressive periodontitis , gingivitis, and gingival recessions . *Mediators of inflammation* , 2015 , 1-7.
- ❖ Polepalle, T., Moogala, S., Boggarapu, S., Pesala, D. S., and Palagi, F. B. (2015). Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9:(11),1-5.
 - ❖ Pomorska-Mól, M., Krzysiak, M. K., Larska, M., and Włodarek, J. (2020). The First Report of Immunoglobulin G, M, and A Concentrations in Serum of European Bison and Their Changes with Age. *Journal of immunology research*, 1-7.
 - ❖ Pozo, P., Valenzuela, M. A., Melej, C., Zaldivar, M., Puente, J., Martinez, B., and Gamonal, J. (2005). Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis,affected patients . *Journal of periodontal research* , 40:(3), 199-207.
 - ❖ Preshaw P. M., Alba A. L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A. , Makrilakis K. and Taylor R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55:(1), 21-31.
 - ❖ Prince Jain, A. V., Dubey, R., Singh, N., Parihar, A. S., and Maytreeye, R. (2020). Comparative evaluation of serum tumor necrosis factor α in health and chronic periodontitis : A case–control study. *Contemporary Clinical Dentistry* , 11:(4), 342-349.
 - ❖ Pulendran, B., and Ahmed, R. ed.(2006). From Innate Immunity to Immunological Memory. Part of the Current Topics in Microbiology and Immunology book series (CT MICROBIOLOGY, volume 311). Cite as Dendritic Cells: Translating Innate to Adaptive Immunity,R. M. Steinman and H. Hemmi , pp 17-58 .

- ❖ Radhi, R. A. (2019). Evaluation of High Sensitivity C-reactive Protein, IgM Anticardiolipin Antibody and IgG Antiphosphoryl choline levels in Serum of Patients have Chronic Periodontitis with and without Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Doctoral dissertation, University of Baghdad).
- ❖ Ragghianti, M. S., Gregghi, S. L. A., Lauris, J. R. P., Sant'Ana, A. C. P., and Passanezi, E. (2004). Influence of age, sex, plaque and smoking on periodontal conditions in a population from Bauru, Brazil. *Journal of Applied Oral Science*, 12:(4), 273-279.
- ❖ Rams, T. E., and van Winkelhoff, A. J. (2017). Introduction to clinical microbiology for the general dentist. *Dental Clinics* , 61:(2), 179-197.
- ❖ Rathee, M., and Jain, P. (2020). Gingivitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ,82: (1) 93-114.
- ❖ Raval, R. D., Sharma, P., Chandran, S., Vasavada, D., Nadig, P., and Bakutra, G. (2017). To evaluate and compare periodontal disease and smoking as a parallel risk factor for systemic health by gauging the serum C-reactive protein levels. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11:(3), 79-82.
- ❖ Rivadeneyra-Burgos, C., Rodríguez-Montaña, R., del Carmen Ruiz-Gutiérrez, A., del Carmen Martínez-Rodríguez, V., Meléndez-Ruiz, J. L., Pita-López, M. L., ... and Guerrero-Velázquez, C. (2017). Determinación de los niveles del receptor soluble de IL-23 en suero y plasma de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. *Revista Mexicana de Periodontología*, 8:(1), 5-10.
- ❖ Rohaninasab, M., Sattari, M., Abedi, H., and Zarenejad, N. (2013). The effect of periodontal therapy on IL-17 and IL-23 in Gingival

- Crevicular Fluid (GCF) of patients with severe periodontitis. *Caspian Journal of Dental Research*, 2:(1), 32-38.
- ❖ Roshna, T., and Nandakumar, K. (2012). Generalized aggressive periodontitis and its treatment options: case reports and review of the literature. *Case reports in medicine*, 2012, 1-17.
 - ❖ Roth-Walter, F., Jensen-Jarolim, E., and Stockinger H. (2014). Principles and Comparative Aspects of Adaptive Immunity. chapter 13: Common Concepts of Immune Defense. pp219-266, in Comparative Medicine Anatomy and physiology. Jensen Jarolim ,Ed.300p.SBN:978-3-7091-1558-9 .
 - ❖ Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K., and Geginat, J. (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine and growth factor reviews*, 21:(5), 331-344.
 - ❖ Sakai, Y., Shimauchi, H., Ito, H. O., Kitamura, M., and Okada, H. (2001). Porphyromonas gingivalis-specific IgG subclass antibody levels as immunological risk indicators of periodontal bone loss. *Journal of clinical periodontology*, 28:(9), 853-859.
 - ❖ Sakalauskiene, J., Giedrimiene, D., Kubilius, R., Gleiznys, A., Vitkauskiene, A., Ivanauskiene, E., and Puskunigyte, K. (2014). Cytokine production by leukocytes In patients with periodontitis. *Central European Journal of Medicine*, 9:(6), 821-829.
 - ❖ Schroeder Jr, H. W., and Cavacini, L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , 125:(2), 41-52.
 - ❖ Sebina, I., and Pepper, M. (2018). Humoral immune responses to infection: common mechanisms and unique strategies to combat

- pathogen immune evasion tactics. *Current opinion in immunology*, 51, 46-54.
- ❖ Sedger, L. M., and McDermott, M. F. (2014). TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine & growth factor reviews*, 25:(4), 453-472.
 - ❖ Shaddox, L. M., and Walker, C. B. (2010). Treating chronic periodontitis : current status , challenges , and future directions . *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 2, 79-91.
 - ❖ Shepherd, F. R., and McLaren, J. E. (2020). T Cell Immunity to Bacterial Pathogens: Mechanisms of Immune Control and Bacterial Evasion . *International Journal of Molecular Sciences* , 21:(17), 1-18.
 - ❖ Shiau, H. J., and Reynolds, M. A. (2010). Sex differences in destructive periodontal disease : exploring the biologic basis . *Journal of periodontology* , 81:(11), 1505-1517.
 - ❖ Shimada, Y., Tabeta, K., Sugita, N., and Yoshie, H. (2013). Profiling biomarkers in gingival crevicular fluid using multiplex bead immunoassay. *Archives of oral biology*, 58:(6), 724-730.
 - ❖ Shnawa, I. M., Alamiedi, B. H., and Al Fatlawy, Z. M. (2015). Normo Hyper and Extreme Hypercomplementemia in Human Chronic Periodontitis. *American Journal of Biomedical and Life Sciences* 2015, 3:(4-1), 4-6.
 - ❖ Shojaee, M., Golpasha, M. F., Maliji, G., Bijani, A., Mir, S. M. A., and Kani, S. N. M. (2013). C-reactive protein levels in patients with periodontal disease and normal subjects. *International journal of molecular and cellular medicine*, 2:(3), 2-6.

- ❖ Shrestha, S., Neupane, M., Sharma, S., and Lamsal, M. (2017). Assessment of tumor necrosis factor-alpha in gingivitis and periodontitis patients . ***International Journal of Dental Research*** ,5:(2) , 108-111
- ❖ Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., ... and Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. ***Journal of Applied Oral Science***, 23;(3), 329-355.
- ❖ Singh , A. K., and Saxena, A. (2015). The periodontal abscess: A review. ***J Dent Med Sci***, 14, 81-6.
- ❖ Singh A., Mehdi A. A., Srivastava R.N. and Verma N.S. (2012). Immunoregulation of bone remodelling. ***International journal of critical illness and injury science***, 2:(2), 75-81.
- ❖ Singh, P., Gupta, N. D., Bey, A., and Khan, S. (2014). Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction. ***Journal of Indian Society of Periodontology***, 18:(3), 306–310.
- ❖ Söderlin, M. K., Persson, G. R., Renvert, S., and Sanmartin Berglund, J. (2021). Cytokines in gingival crevicular fluid in elderly rheumatoid arthritis patients in a population-based cross-sectional study: RANTES was associated with periodontitis. ***Journal of Periodontal Research*** , 2021;00:1-10 .
- ❖ Sridharan, S., and Sravani, P. M. (2019). Interrelationship between Porphyromonas gingivalis and complement C3 and factor B Levels in chronic periodontitis individuals. ***Dentistry and Medical Research*** , 7:(2),1-7.
- ❖ Srinivasan, P. C., Nsvk, D., and Venckateshawarw, S. (2012). Immunoglobulin Levels and Periodontal Diseases-A Clinical

- Immunological Study. *Open Access Scientific Reports*, 2012, 4, 1-4.
- ❖ Stanley J. Nelson and Major M. Ash, Jr.. (2017) . wheelers dental anatomy physiology and occlusion, Ninth Edition , University of Nevada Las Vegas, Nevada , Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 5-401.
 - ❖ Suárez, L. J., Vargas, D. E., Rodríguez, A., Arce, R. M., and Roa, N. S. (2020). Systemic Th17 response in the presence of periodontal inflammation. *Journal of Applied Oral Science*, 28,1-8.
 - ❖ Sun, Y., Huang, T., Hammarström, L., and Zhao, Y. (2020). The immunoglobulins : new insights, implications, and applications . *Annual review of animal biosciences*, 8, 145-169.
 - ❖ Susanto, H., Nesse, W., Dijkstra, P. U., Hoedemaker, E., van Reenen, Y. H., Agustina, D., and Abbas, F. (2012). Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clinical oral investigations*, 16:(4), 1237-1242.
 - ❖ Suvan, J., Leira, Y., Moreno Sancho, F. M., Graziani, F., Derks, J., and Tomasi, C. (2020). Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review . *Journal of clinical periodontology*, 47, 155-175.
 - ❖ Suzuki, N., Yoneda, M., and Hirofuji, T. (2013). Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis. *International journal of dentistry* , 2013,1-6.
 - ❖ Swaroop Chandy, K. J., Sankaranarayanan, A., Issac, A., Babu, G., Wilson, B., and Joseph, J. (2017). Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive

- periodontitis: a clinico-biochemical study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11:(3), 41-45.
- ❖ Syndergaard, B., Al-Sabbagh, M., Kryscio, R. J., Xi, J., Ding, X., Ebersole, J. L., and Miller, C. S. (2014). Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *Journal of periodontology*, 85:(8), 295-303.
 - ❖ Tadjoeidin, F. M., Fitri, A. H., Kuswandani, S. O., Sulijaya, B., and Soeroso, Y. (2017). The correlation between age and periodontal diseases. *Journal of International Dental and Medical Research*, 10 (2): 327-332.
 - ❖ Talaro, K. P. (2005). Immunization and Immune Assays In: Foundations in Microbiology Basic Principles. *New York, McGraw Hill*, 490-491.
 - ❖ Tang, C., Chen, S., Qian, H., and Huang, W. (2012). Interleukin-23 : as a drug target for autoimmune inflammatory diseases . *Immunology* , 135(2) , 112-124.
 - ❖ Tonetti, M. S. and Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*, 40:(14), 24-29.
 - ❖ Tribble, G. D., Kerr, J. E., and Wang, B. Y. (2013). Genetic diversity in the oral pathogen Porphyromonas gingivalis: molecular mechanisms and biological consequences. *Future microbiology* , 8:(5), 607-620.
 - ❖ Türer, Ç. C., Durmuş, D., Ballı, U., and Güven, B. (2017). Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum endocan, vascular endothelial growth factor-A, and

- tumor necrosis factor-alpha levels. *Journal of periodontology* , 88:(5), 493-501.
- ❖ Urzúa B, Hermosilla G, Gamonal J, Morales-Bozo I, Canals M, Barahona S, Cóccola C and Cifuentes V. (2008). "Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis: *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* colonize the periodontal pockets". *Med Mycol* , 46 :(8) 783–93.
 - ❖ Vahabi, S., Sattari, M., Taheraslani, M., and Bagheban, A. A. (2018). Correlation between interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and clinical parameters in chronic and aggressive periodontal disease. *Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry*, 3:(2), 51-56.
 - ❖ Vaillant, A. A. J., and Qurie, A.,. Interleukin. [Updated 2020 Aug 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available.
 - ❖ Vedel-Krogh, S., Rasmussen, K. L., Nordestgaard, B. G., and Nielsen, S. F. (2021). Complement C3 and allergic asthma: a cohort study of the general population. *European Respiratory Journal*, 57;(2), 2000645.
 - ❖ Wagner, E., and Frank, M. M. (2010). Therapeutic potential of complement modulation. *Nature reviews Drug discovery*, 9:(1), 43-56.
 - ❖ Wajant, H., and Siegmund, D. (2019). TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of macrophages. *Frontiers in cell and developmental biology*, 7: (91),1-14.
 - ❖ Wang, Q., Franks, H. A., Porte, J., El Refaee, M., Shah, S., Crooks, J., and Jackson, A. M. (2011). Novel approach for interleukin

- up regulation in human dendritic type 17 generation. *Immunology*, 134:(1), 60-72.
- ❖ Wang, Z., Li, Y., Zhou, Y., and Qiao, Y. (2019). Association between the IL-10 rs1800872 polymorphisms and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Medicine*, 98:(40) , 1-10.
 - ❖ Wankhede, A. N., Wankhede, S. A., and Wasu, S. P. (2017). Role of genetic in periodontal disease. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*, 9:(2), 1-6.
 - ❖ Waseem, F. S., Naz, F., Afaq, A., and Qureshi, M. (2015). Effect of Smoking on C-reaction Protein Levels in Chronic Periodontitis . *Pakistan Oral and Dental Journal*, 35:(2)243-245.
 - ❖ Weinstein, A., Alexander, R. V., and Zack, D. J. (2021). A Review of Complement Activation in SLE. *Current Rheumatology Reports* , 23:(3), 1-8.
 - ❖ Wine, T. M. and Alper, C. M. (2012). Cytokine responses in the common cold and otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports*. 12(6): 574-581.
 - ❖ Xu , C., Cw Yi, M., Nb Cheung, M., Dou, D., Dou, Y. D., and Ty Loo, W. (2020a). Cytokines and inflammatory mediators for monitoring the status of periodontitis. *J Dent Oral Biol*, 5:(1), 1157-1162.A
 - ❖ Xu , X., Sun, J., Nie, S., Li, H., Kong, Y., Liang, M., ... and Hou, F. F. (2020b). Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China . *Nature medicine* , 26:(8), 1193-1195.
 - ❖ Yadalam, P. K., Rajapandian, K., Ravishankar, P. L., Vartharajan, K., Subramaniam, S., and Dinakar, M. (2016). Evaluation of anticardiolipin antibodies in tobacco users and non-tobacco users

- with severe chronic periodontal disease. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6:(3), 256-260.
- ❖ Zhang, C., Fu, S., Zhao, M., Liu, D., Zhao, Y., and Yao, Y. (2020). Associations between complement components and vitamin D and the physical activities of daily living among a longevous population in Hainan, China. *Frontiers in immunology*, 11, 1-11.
 - ❖ Zhang, H., Zhang, Y., Chen, X., Li, J., Zhang, Z., and Yu, H. (2021). Effects of statins on cytokines levels in gingival crevicular fluid and saliva and on clinical periodontal parameters of middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Plos one*, 16:(1), 1-18.
 - ❖ Zhang, L., and Deng, S. (2019). Effects of astragaloside IV on inflammation and immunity in rats with experimental periodontitis. *Brazilian oral research*, 33:(10),1-8.
 - ❖ Zlotnik, A. (2020). Perspective: Insights on the Nomenclature of Cytokines and Chemokines. *Frontiers in immunology*, 11, 1-4.

ملحق رقم (1) استمارة استبيان

استمارة المعلومات	
.....	الاسم
.....	العمر
.....	الجنس
.....	التدخين
.....	الحشوات
.....	نوع الإصابة

ملحق رقم (2) تسهيل مهمة

محافظة ديالى
دائرة صحة ديالى
مركز التدريب والتنمية البشرية
شعبة ادارة البحوث والمعرفة

العدد : ٣٥٣٤٨

التاريخ : ٢٠٢٠ / ٩ / ١٤

جمهورية العراق



الى/جامعة ديالى /كلية التربية للعلوم الصرفة / الدراسات العليا

م/ تسهيل مهمة

نهدىكم اخلص التحيات

استنادا الى كتابكم ذي العدد ١٨٣٣ في ٢٠٢٠ / ٩ / ٨
واستنادا لموافقة اللجنة العلمية للبحوث في ٢٠٢٠ / ٩ / ١٠
بخصوص تسهيل مهمة طالبة الدراسات العليا/ الماجستير (ضحى عدنان نعمة) قسم علوم الحياة / بتخصص
علوم الحياة في كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى لغرض انجاز بحثها الموسوم .
(التحري عن بعض المؤشرات المناعية في المرضى المصابين بالتهاب اللثة) .
في دائرة صحة ديالى/ مختبر الصحة العامة ومصرف الدم ومركز طب الانسان التخصصي الثاني .
نود اعلامكم بان لامانع لدينا من تسهيل مهمة الباحثة على ان لاتتحمل دائرتنا اي تبعات مادية.
علماً ان الطالبه تتحمل كافة النفقات المالية .

للتفضل بالاطلاع مع الاحترام...

١٤
الدكتور
محمد احمد الكرخي
مدير قسم الامور الفنية
الدكتور
علي حسين حسن التميمي
المدير العام

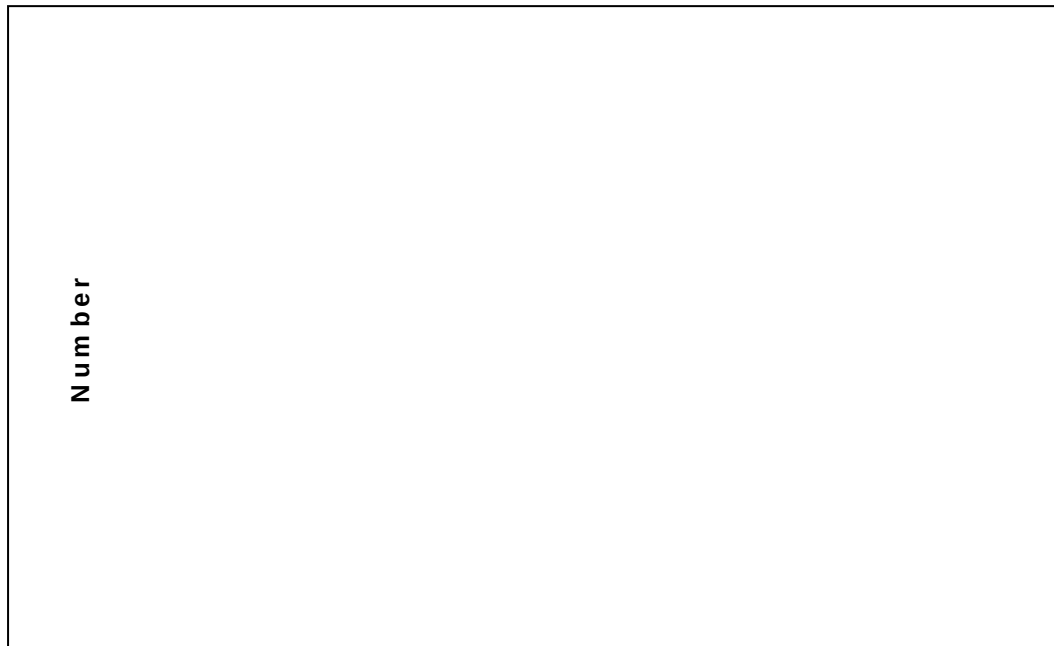


نسخة منه الى///

- مختبر الصحة العامة ...يرجى تحديد مشرف علمي على البحث . مع الاحترام .
- مصرف الدم...يرجى تحديد مشرف علمي على البحث . مع الاحترام .
- مركز طب الانسان التخصصي الثاني ...يرجى تحديد مشرف علمي على البحث . مع الاحترام .
- مركز التدريب والتنمية البشرية / شعبة ادارة البحوث والمعرفة للحفاظ مع الاوليات .

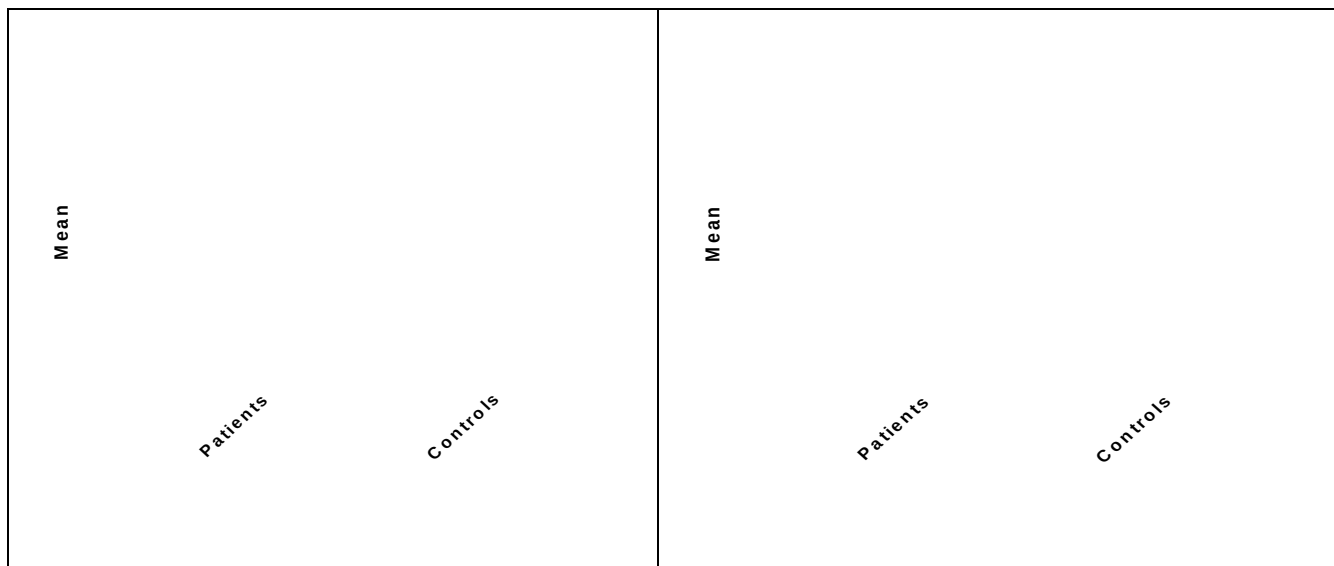
وسـ ٢٠٢٠ م

ملحق رقم (3)



مقارنة مستوى CRP بين مجموعتي المرضى والاصحاء

ملحق رقم (4)



مقارنة مستوى C3 و C4 بين مجموعتي المرضى والاصحاء

ملحق رقم (5)



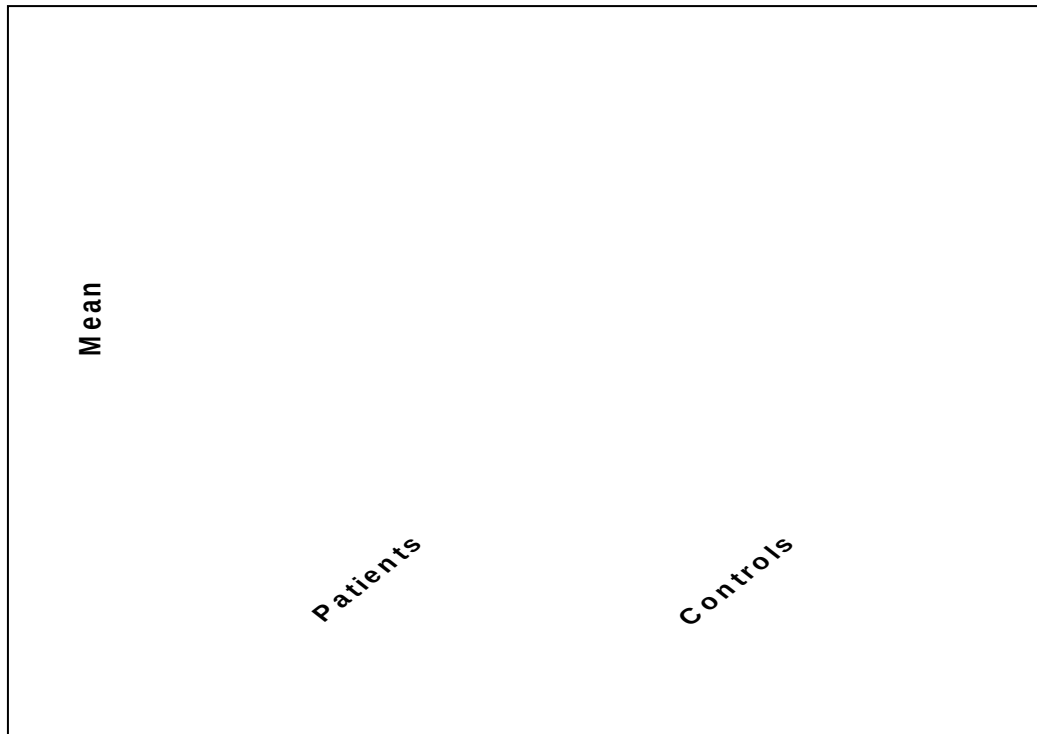
شكل يوضح مقارنة مستوى IgM و IgG بين مجموعتي المرضى والاصحاء

ملحق رقم (6)



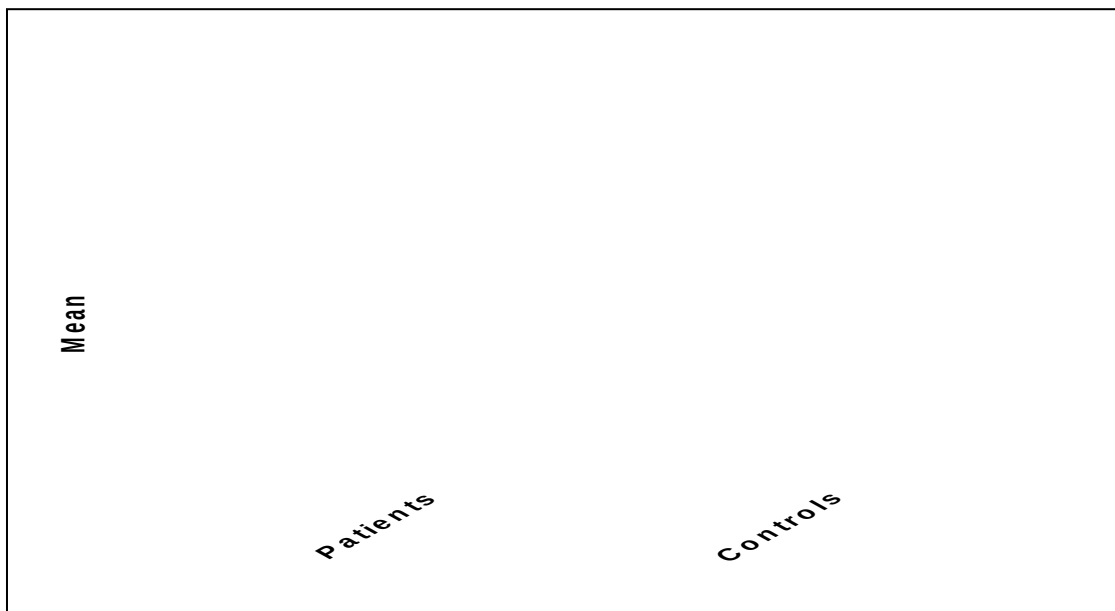
شكل يوضح مقارنة تركيز TNF-α بين مجموعتي المرضى والاصحاء

ملحق رقم (7)



شكل يوضح مقارنة تركيز IL-10 بين مجموعتي المرضى والاصحاء

ملحق رقم (8)



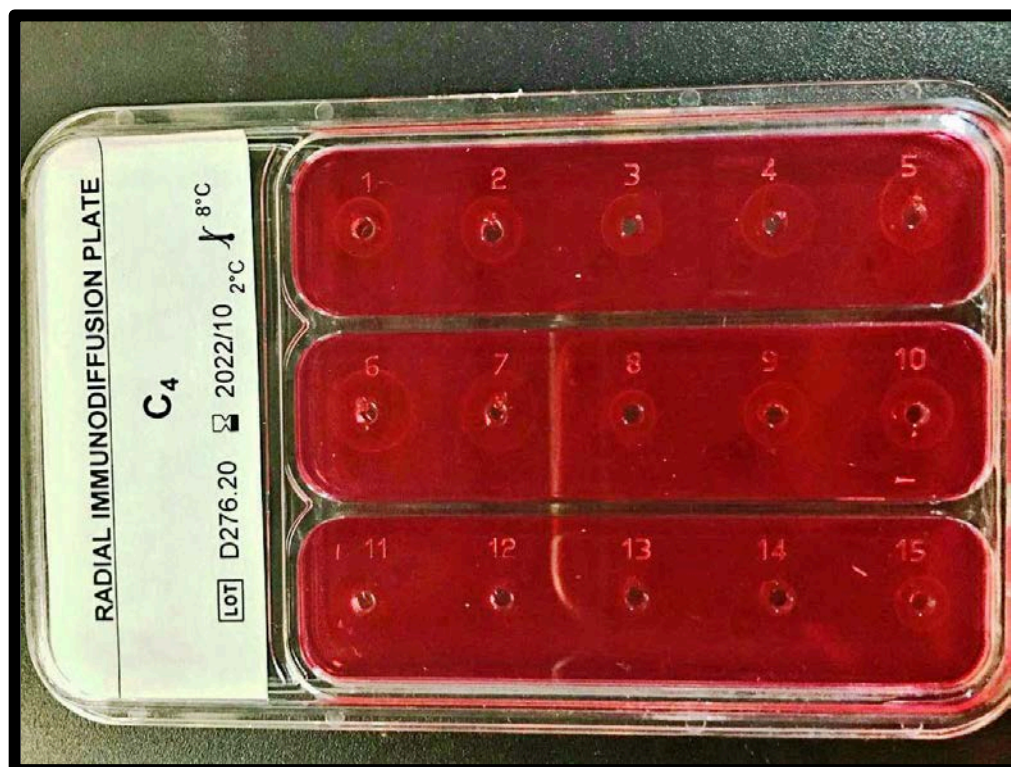
شكل يوضح مقارنة تركيز IL-23 بين مجموعتي المرضى والاصحاء

ملحق رقم (9)



قياس مستوى C3 بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعة الدراسة

ملحق رقم (10)



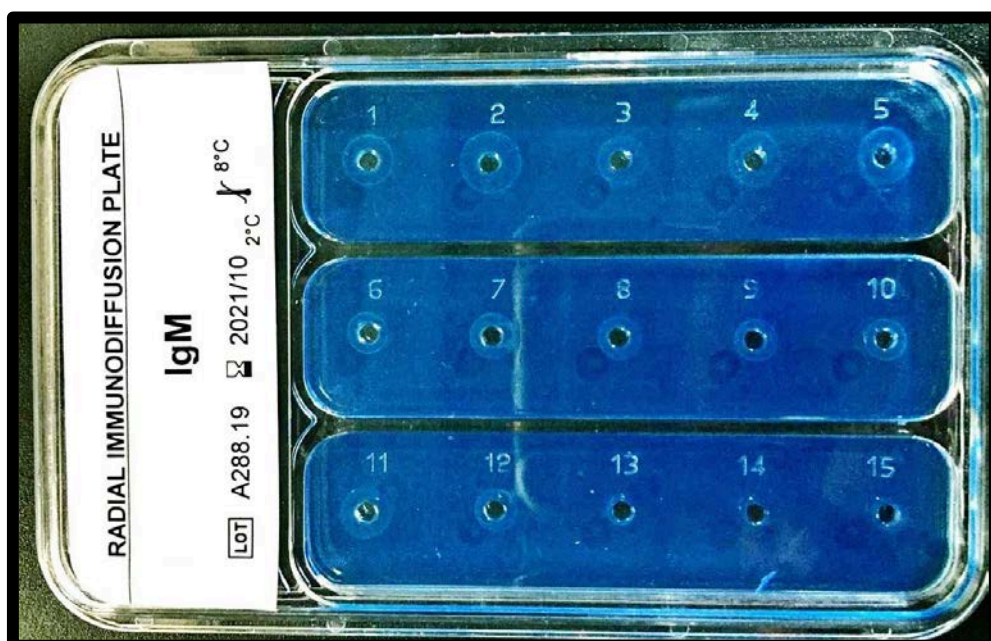
قياس مستوى C4 بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعة الدراسة

ملحق رقم (11)



قياس تركيز IgG بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعة الدراسة

ملحق رقم (12)



قياس تركيز IgM بطريقة الانتشار المناعي الشعاعي المفرد لمجموعة الدراسة

Abstract

This study was conducted at the Specialized Dental Center in Diyala Governorate, which lasted from the beginning of September 2020 until the end of January 2021. The study aimed to investigate some immunological indicators of periodontal disease patients in Baqubah / Diyala Governorate, among these criteria is the tumor necrosis factor alpha. (TNF- α) and Interleukin 10 and 23 (IL-10, IL-23) using ELISA technology, immunoglobulin factors IgM and IgG and complementary factors C3 and C4 using single immunodeficiency diffusion method as well as using latex assay in C-reactive protein positive assay (CRP).

Sixty blood samples were collected from patients with Periodontal diseases (Gingivitis and Periodontitis) after being diagnosed by the specialist dentist at the specialized dental center, and the number of males was 27, by 45.0%, the number of females, 33 and by 55.0%, as well as the study included 30 apparently healthy individuals who were considered as a control group 8 males, or 26.7%, and 22 females, or 73.3%.

The current study showed that the between Periodontal diseases with the sex of patients was 45.0% for males and 55.0% for females, and it was noticed that the infection rate among females was high compared with males with an insignificant increase. As for its relationship with the age periods, the results showed that the highest incidence rate is within the age periods of 30-39 years, with a percentage of 36.7% and the lowest in the age periods from 50-59 years and by 3.3%, with non-significant differences between the two study groups, and with regard to the smoking factor and its relationship to Periodontal diseases, it was found that the incidence of smokers was 51.7% higher than non-smokers 48.3%, with differences Not Significant ($P>0.05$).

In this study, it was found that the fillings factor (Amalgam restoration) and its relationship to Periodontal diseases were not significant compared to patients who had or not had fillings by (51.7% and 48.3%), respectively.

The results showed that the type of chronic gingivitis had the highest prevalence in patients' bodies, 51.7%, and the least type Acute gingivitis , at 8.4%, with very high significant differences between the types of infection.

The results of the immunological study indicated that the c-reactive protein (CRP) positivity in patients with Periodontal diseases was 68.3% and negative 31.7%, while in the healthy group it was (16.7% and 83.3%), respectively, and it was also found that there was a high significant increase in the level of Periodontal diseases . CRP in the patient group compared to the healthy group.

Very high significant differences in C3 levels were observed between patients (208.78 ± 55.40) mg/dL and a healthy group (138.67 ± 39.69) mg/dL, and highly significant differences in C4 were also observed between patients (43.65 ± 10.80). mg/dL and a healthy group (30.03 ± 9.81) mg/dL.

It was observed from the results of the study that the level of the IgG immunoglobulin of the patients had a very high significant increase ($p < 0.001$) (169.72 ± 68.32) mg / dl compared to the healthy group (72.57 ± 8.79) mg / dl. Also, IgM levels recorded a high significant increase ($p < 0.01$) in patients' serum (228.37 ± 42.83) mg /dl compared with healthy group (147.33 ± 13.86) mg / dl.

With regard to cytokine levels, the results showed that there were significant differences in the concentration of TNF- α in serum of Patients

(105.15 ± 75.33) Pg / ml compared with healthy group (19.12 ± 11.22) Pg / ml.

The study also showed that the level of IL-10 was significantly higher in the patient group (286.89 ± 243.59) Pg / ml compared with healthy group (103.60 ± 47.25) Pg / ml .

In addition, the IL-23 level of the patient group (1362.35 ± 988.06) pg /ml was significantly higher compared with healthy group (379.03 ± 138.17) pg / ml .

Ministry of Higher Education and
Scientific Research
University Diyala
College of Education for Pure Science
Department of Biology



Study of some Immunological Parameters and some factors effect in Perioniditis Patients

A thesis

Submitted to the Council of College of Education for Pure Science/Diyala
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Science in Biology

By

Dhuha Adnan Neamah Abd Al-Rida Al-Baidani

B. Sc. Biology 2014- 2015

Supervised by

Dr. Prof.Abbas Abood Farhan

2021AD

1443 AH