

## İNERLÖKİN-1 VE PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Dt. Hülya ÇAKMAK\*

Yrd.Doç. Dr. İsmail MARAKOĞLU\*\*

### INTERLEUKIN-1 AND THE ROLE IN PERIODONTAL DISEASE PATHOGENESIS

#### ABSTRACT

#### ÖZET

Bu derlemenin amacı İnerlökün-1(IL-1)'in yapısı ve periodontal hastalıklarda IL-1'in rolü üzerine literatürde son yıllarda yapılan çalışmaların gözden geçirmektir. IL-1 enflamatuvar ve immün cevabın merkezi düzenleyicisi olduğu görünen oldukça potent multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1 ailesi yapısal olarak ilişkili üç polipeptitten oluşur. Bunlardan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  hem yararlı hem de zararlı biyolojik etkileriyle geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir. IL-1 ailesinin 3. üyesi IL-1 reseptör antagonisti IL-1'in spesifik inhibitörüdür. Birçok farklı hücre tipi çeşitli stimuluslara cevap olarak IL-1 üretme kabiliyetine sahiptir. IL-1'in, fibroblast proliferasyonu, immün cevabın güçlendirilmesi, kemik rezorpsiyonunun stimülasyonu gibi periodontal hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığına inanılır. Periodontal tedavi sonrası dişeti oluğu sıvısı IL-1 seviyelerinde azalma görülmektedir. IL-1 birçok hastalıkta patojenik role sahiptir ve etkisinin blokajı veya sentezinin azaltılması akut ve kronik hastalığa sahip bireylerin tedavisi için bir strateji oluşturabilir.

**Anahtar kelimeler:** IL-1, periodontal hastalık, patogeneze

The aim of this review is to evaluate the studies in literature concerning structure and the role of IL-1 in periodontal disease in recent years. IL-1 is a very potent multifunctional cytokine that appears to be a central regulator of the inflammatory and immune responses. The IL-1 family consists of three structurally related polypeptides. The first two are IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , each of which has a broad spectrum of both beneficial and harmful biologic actions and the third is IL-1-receptor antagonist, which inhibits the activities of IL-1. Many different cell types are capable of producing IL-1 in response to various stimulations. IL-1 is believed to play an important role in the pathogenesis of the periodontal disease such as fibroblast proliferation, enhancement of immune response, stimulation of bone resorption. There was seen to decrease in IL-1 level in crevicular fluid after treatment. IL-1 has a pathogenic role in several disease, and reducing its production or blocking its actions is an appropriate strategy for treating patients with acute and chronic diseases.

**Key words:** IL-1, periodontal disease, pathogenesis.

#### GİRİŞ

Periodontitis bakterilerin etkileri sonucunda dişetinde başlayan iltihabi olayın diş destekleyen dokulara yayılması ile gelişen enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal hastalığın patogeneğinde inflamatuvar sitokinlerin rolü geniş bir şekilde çalışılmıştır ve periodontal doku yıkımı başlıca sitokinlerin üretimiyle sonuçlanan inflamatuvar hücre ve bakteriyel antijenlerin etkileşimine bağlanır. Kemik mikro çevresinde bulunan ve osteoklast oluşum ve aktivitesini düzenleyen sitokinler, periodontal hastalıklarda doku yıkım markırlarından biri olarak düşünülür.<sup>1</sup>

Hücreler arası iletişimi sağlayan ve bağışık yanıtın düzenlenmesinde ilgili hücrelerce salınan hormon benzeri aracı maddelere genel olarak sitokinler adı verilir.<sup>2,3</sup> Sitokinler peptid veya glikoprotein yapısında çözünür mediatörlerdir ve genellikle serumda bulunmazlar. Oluşturuldukları hücrelerin hemen yakınında ya da aynı hücrenin üzerinde etkili olurlar. Enflamatuvar olaylar sırasında bir hücre tipince üretilir ve salınır, sonrasında başka bir tipte veya aynı tipte hücre veya hücrelerin membranındaki reseptöre tutunur. Reseptöre tutunma hücre içi haberleşme sistemini uyarır ve sonuçta özel bir işlev gerçekleşir.<sup>2,4,5</sup>

\* Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı

\*\* Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı

Proenflamatuar bir sitokin olan Interleukin-1(IL-1) enflamatuar ve immün cevabın merkezi düzenleyicisi olan güçlü multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1 biyolojik aktivitesini picomolar ( $10^{-12}$ M) ve femtomolar ( $10^{-15}$ M) konsantrasyonlarında gösterir. Hemen hemen her hücre tipi hem IL-1 üretir, hem de IL-1'e cevap verir. IL-1'in birçok aktivitesi ve eşsiz biyokimyasal yapısı bu sitokin üzerine yapılan geniş çalışmaların sebebidir.<sup>6</sup>

### IL-1'İN MOLEKÜLER YAPISI

IL-1 17 kilo dalton (kDa) molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Yapı bakımından aralarındaki ufak farklara göre IL-1, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki yapı göstermesine rağmen ikisi de aynı hücre reseptörleri üzerine etki ettiği için biyolojik etkileri aynıdır. Aminoasit diziliminde %26 benzerlik, nükleik asit diziliminde %46 benzerlik göstermelerine rağmen her ikisi de aynı reseptöre bağlanır. Olgun IL-1 $\alpha$  asidiktir, isoelektrik noktası pi5.0) ve 159 aminoasit(aa) uzunluğundadır. IL-1 $\beta$ 'da pi 7.0'dır ve 153 aa uzunluğundadır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  stimülasyonla mononükleer hücreler tarafından hızlı bir şekilde sentez edilir. Oluşan, moleküler ağırlığı 31kDa olan daha büyük prekürsör moleküldür. Olgun formun moleküler ağırlığı ise 17kDa'dır. IL-1 $\alpha$ 'ın çoğu prekürsör formda hücrenin sitosolünde kalır. Prekürsör formu membrana bağlı olarak bulunabilir ve bu şekilde de aktiftir. Diğer yandan IL-1 $\beta$  hücre içinden ekstraselüler aralığa ve dolaşıma bırakılır.

Sağlıklı bireylerde plazma IL-1 $\beta$  konsantrasyonu genellikle saptanma sınırının(40pg/ml) altındadır. IL-1 $\alpha$  için deneyler IL-1 $\beta$ 'a oranla daha sensitif olmasına rağmen plazma IL-1 $\alpha$  daha nadir olarak saptanır. Dolaşımda IL-1 $\alpha$ 'ın olmaması  $\beta$  formunun salınımıyla sonuçlanan hücre kültürleriyle uyumludur.

IL-1 için genler 2. kromozom üzerinde bulunur ve 7 exon sahiptir. 2q13 kromozomu üzerinde 3 IL-1 geni, IL-1A, IL-1B ( IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'ı) ve IL-1RN, IL-1ra'ı kodlar.<sup>6,7,8,9</sup>

1990'da antogonist aklivite göstermeyen ve IL-1 $\beta$ 'a %26 benzerlik gösteren, IL-1'in protein homologu klonlandı ve *interleukin-1 reseptör antogonisti(ILI-ra)* olarak tanımlandı. IL-1ra

nötrofil ve monositler tarafından üretilir. Bu 18kDa proteini, IL-1 reseptörü için IL-1 ile yarışarak in vivo ve in vitro IL-1'in fonksiyonlarını inhibe eder. Bu IL-1ra, IL-1 protein ailesinin bir parçasıdır ve IL-1ra'nın reseptöre bağlanması hedef hücre aktivitesini tetiklemediğinden hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  fonksiyonu bloke olur.<sup>3,6,10</sup>

### HÜCRELER TARAFINDAN ÜRETİLMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Birçok farklı hücre tipinin IL-1 ürettiği gösterilmiştir. Monosit, makrofaj, B hücreleri, fibroblast, nötrofil ve epitel hücreleri, keratinosit, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri bu sitokini ürettiği bilinen hücreler arasındadır. Major kaynağı T hücrelerince aktive edilmiş makrofajlar oluşturur ve aktivasyonla IL-1'i sentez eder ve salgılar fakat sürekli olarak bu sitokini içermezler. Multipl kaynak ve biyolojik aktivitesinden dolayı IL-1 multifonksiyonlu bir sitokindir. Ayrıca IL-1'in kendisi düz kas hücreleri, monosit ve endotel hücrelerinde IL-1 gen ekspresyonunu, biyolojik olarak aktif IL-1 protein salınımı ve sentezini başlatır.<sup>1,6,11,12,13,14,15</sup>

Bir hücre tarafından IL-1'in üretiminin yaralanmaya cevap olarak oluştuğu düşünülür. IL-1 gen ekspresyonu, protein sentezi ve salınması/sekresyonu birçok endojenöz ve ekzojenöz stimulusa cevap olarak oluşur. Bu uyarılar; kompleman komponentleri, ECM proteinleri, kollajen trombin, sitokinler(IL-1,TNF), silika partikülleri, irradasyon, Ca ionoforez, ve bakteriyel ürünlerdir.<sup>6</sup>

Periodontopatik bakteri ve ürünlerinin IL-1 üretiminde monositleri stimüle ettiği gösterilmiştir. Periodontitisli hastalarda A. actinomyces-temcomitans'ın(Aa), Porphyromonas gingivalis'in(Pg) lipopolisakariti(LPS) ile stimüle olan monositlerin sağlıklı kontrollerde stimüle monositlerin ürettiğine oranla daha fazla IL-1 $\beta$  ürettiği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Ayrıca erişkin periodontitisli hastaların monositleri Aa ve Pg ile stimüle olduğu zaman daha düşük seviyelerde IL-1ra üretimi bildirilmiştir. Bununla beraber farklı periodontitis grupları arasında oral bakteri ile stimüle olan monositlerden IL-1 üretimi arasında fark bulunmazken, IL-1ra üretimi gruplar arasında farklı bildirilmiştir.<sup>17</sup>

IL-1'in her iki formu da birçok inflamatur, immunolojik, metabolik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Benzer proinflamatur özelliklere karşın IL-1 $\beta$  daha potenttir ve IL-1 $\beta$  genellikle IL-1 $\alpha$ 'dan 10-50 kat daha yüksek seviyelerde üretilir. Hemen hemen tüm hücre tiplerinin IL-1'e cevap verdiği gösterilmiştir. Hedef hücreler; T hücresi, B hücresi, makrofaj, nötrofil, fibroblast, hepatosit, endotelial, epitelyal ve diğer hücrelerdir. IL-1'in biyolojik etkileri arasında; lenfosit aktivasyonu (T ve B hücre), makrofaj aktivasyonu, doğal öldürücü hücre stimülasyonu, prostaglandin(PG) stimülasyonu, kollajenaz üretimi, ateş indüksiyonu, akut faz proteinlerinin salınması, sitokin gen ekspresyonu(IL-1, IL-6, TNF), plasminogen aktivatör ve inhibitör gen ekspresyonu, endotelial hücre aktivasyonu, tumor hücre büyüme inhibisyonu, lipoprotein lipaz gen ekspresyonunun baskılanmasıdır.<sup>6,9</sup>

IL-1 bağ dokusu hücreleri üzerine de güçlü etkilere sahiptir. Fibroblastlardan matris metalloproteinaz(MMP) ve kollajen ekspresyonunu düzenler, PG sentezini stimüle eder.

IL-1 biyolojik aktivitelerinden bazıları indirek etkilere sahiptir ve diğer proteinlerin (örn, sitokin) ekspresyonunu stimüle etme kabiliyetine bağlıdır. IL-1, T-hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanmakta ve IL-2 reseptörlerinin ekspresyonunu, sentezlenmesini ve IL-2 bağlanmasını indüklemektedir. Böylece hücre siklusunun Go-G1 aşamasını hücrenin terk etmesi için sinyal oluşturmakta ve DNA sentezini başlatmaktadır. IL-1 T-yardımcı hücrelerini aktive ederken, T-baskılayıcının fonksiyonlarını inhibe etmektedir.

B hücresi IL-1'e iki aşamada cevap verir. Birincisi öncü B-hücrelerine IL-1 bağlanması ve farklılaşmasını başlatmaktadır. İkincisi, B-hücrelerince antijen bağlanmasını takiben IL-1 B-hücresi büyüme faktörü ve IL-2 ile etki ederek B hücresinin mitozaya girmesini sağlar. Sonrasında diğer gamma interferon gibi lenfokinler farklılaşmayı ve antikor sekresyonunu başlatırlar.

IL-1'e cevap veren hücreler bu sitokin için yüksek afiniteli reseptörlere sahiptir. IL-1 reseptörünün en az iki formu vardır. **Tip I reseptör** (80kDa) T hücresi, fibroblast, hepatosit, endotelial ve epitelyal hücreler üzerinde bulunurken, **Tip II reseptör** (68kDa) B hücresi, makrofaj,

ve nötrofiller üzerindedir. Bu iki reseptör de immunoglobulin ailesindedir ve IL-1 için bağlanma bölgeleri yapısal olarak benzerdir. Tip I reseptör daha uzun stoplazmik parçaya sahiptir ve IL-1 $\alpha$  için daha yüksek afinite gösterirken, tip II reseptör daha kısa stoplazmik parçayla IL-1 $\beta$  için daha yüksek afinite gösterir. IL-1ra reseptörünün her iki formuna da bağlanır. IL-1'e cevap veren hücrelerin diğer hormon ve büyüme faktörleri için gerekli reseptör sayıları ile kıyaslandığında reseptörleri oldukça azdır ve biyolojik cevap oldukça az reseptör(<10) varlığında bile oluşabilir.<sup>6</sup>

### IL-1 ÜRETİMİ VE AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ

Sitokin aktiviteleri inhibitörler ve antogonistler tarafından kontrol edilir. Bu düzenleyici moleküller büyük ölçüde sitokinleri üreten aynı hücreler tarafından üretilir ve hem kan hem de doku içine salınır. IL-1'in inhibe edilmesi hem inflamatur hücre birikmesi hem de kemik kaybını azaltır. Bununla beraber sitokinlerin biyolojik aktivitelerinin düzenlenmesindeki moleküller temel tam olarak anlaşılammıştır ve IL-1'in etkisini azaltan potansiyel ajanlar Tablo-1'de sunulmuştur.<sup>3,18</sup>

Tablo-1 IL-1'in etkisini azaltan potansiyel metodlar

METODLAR	AJANLAR
IL-1 üretimini azaltan	Kortikosteroid, NSAID, siklooksijenaz-lipoksijenaz inhibitörleri, IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , antisense IL-1 DNA
IL-1 salınımını azaltan	IL-1 dönüşüm enzimlerinin inhibisyonu
IL-1 etki nötralizasyonu	Anti-IL-1 antikodları, soluble IL-1 reseptörleri
IL-1 reseptörlerinin blokajı	Anti-IL-1 reseptör antikodları, IL-1ra

IL-1 aktivitesi çeşitli mekanizmalarla in vivo olarak baskılanır. Sitokin sentezi inhibitör faktörü olarak bilinen T yardımcı(Th2) lenfositler tarafından üretilen **IL-10**'un her iki T hücre tiplerinden üretilen sitokin sentezini inhibe etme kabiliyeti, makrofaj ve monositler üzerine inhibitör etkisinden kaynaklanır. IL-10 myeloid orjinli sitokin ekspresyonunu da düzenler.<sup>3,10,19,20</sup>

**IL-4**, IL-10'a benzer şekilde monositlerden IL-1 gen ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-4'ün, IL-1 ve LPS ile stimüle monositlerin apoptosisle ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Fakat stimüle olmayan monositler üzerine herhangi bir etki göstermez. Monositler kronik inflamasyonun devamı ve çözülmesine katkıda bulunur ve monosit mediatörlerinin düzenlenmesi iyileşme üzerinde veya kronik inflamasyonun immunopatogenezinin azalmasına da büyük değere sahip olabilir.<sup>10</sup>

Bir antiinflamatuvar ajan olan **Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )**, kemikte rezorbsiyon bölgesinde lokal olarak üretilir ve yeni kemik oluşumunu başlattığı gösterilmiştir. IL-1 üzerine inhibitör etkisini indüklenmiş IL-1 reseptör seviyelerini azaltarak gösterir.<sup>10</sup>

IL-1 bazı endojenöz faktörlerin (**kortikosteroid ve PG**) üretimini stimüle ederek IL-1 sentezini düzenleyen negatif feed-back mekanizmasını sağlar. Birkaç çalışma steroidlerin IL-1 üretimini azalttığını göstermiştir. Bu etki hem IL-1'in translasyonu hem de transkripsiyonu üzerinedir. Prostaglandin ve prostasiklinin de IL-1 üretimini azalttığını gösteren çok sayıda bildiri vardır.<sup>14</sup>

IL-1 gen ailesinin bir üyesi olan **IL-1ra**'da IL-1 ile aynı reseptöre bağlanarak IL-1'in etkisini bloke eder ve IL-1ra hedef hücre aktivitesini tetiklemez. Böylece birçok hücre üzerine (osteoklastları da içeren) IL-1'in etkisi IL-1ra ile suprese olur. IL-1ra'nın IL-1 reseptörünü bloke etme kabiliyetiyle deneysel artrit, enflamatuvar intestinal hastalıklar ve septik şok gibi çeşitli hastalıkların şiddetinin azaldığı bildirilmiştir.<sup>10</sup>

IL-1ra klinik olarak sağlıklı periodontal dokularda dişeti oluğu sıvısında(DOS) saptanmaz. Yetişkin periodontitisli hastaların DOS'unda yüksek seviyelerde IL-1ra ölçülmüştür ve vücut sıvılarında IL-1 $\beta$  konsantrasyonundan daha yüksek seviyelerde bulunmasından dolayı

IL-1ra'nın hastalık markırı olarak kullanılabilceği öne sürülür.<sup>21</sup> Howell ise destrüktif periodontal hastalığın IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın artan seviyelerinden ziyade inhibitörlerin yetersiz seviyelerinden dolayı olabileceğini belirtir.<sup>3,10</sup> Ayrıca Rawlinson ve arkadaşları da<sup>22</sup> yetişkin periodontitisin şiddeti ile artan IL-1 $\beta$  ve azalan IL-1ra seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürer.

**Soluble sitokin reseptörleri:** Yüzeysel reseptörlerinin konsantrasyonunu azaltarak ve serbest sitokine bağlanarak sitokinlerin biyolojik etkilerini azaltır. Tip I ve tip II olmak üzere iki IL-1 reseptörü vardır. Plazma içindeki tipII reseptörleri IL-1 $\beta$ 'a bağlanır, fakat IL-1ra'a bağlanmaz. Bu yüzden soluble reseptör ve reseptör antagonisti arasında bir yarış olmaz.<sup>10</sup>

IL-1 etkisinin blokajının yararı immunosupresyondan ziyade muhtemelen inflamasyonun azalması sonucundandır. Erken insan çalışmaları soluble reseptörlerinin güvenli bir şekilde inflamasyonu bloke etmede kullanılabilceğini öne sürer.<sup>10,20</sup>

Graves ve arkadaşları<sup>20</sup> deneysel periodontitis geliştirdikleri macaca fascicularis primatında interdental papile IL-1 ve TNF soluble sitokin reseptörleri injekte etmişler. Gingivilisten periodontitise dönüşümde inflamatuvar hücre infiltratın alveoler kemiğe ilerlemesi ve osteoklast oluşumu ile TNF ve IL-1 aktivitesinin IL-1 ve TNF blokerleri ile inhibisyonu bu çalışmada gösterilmiştir.

**İnterferon-gama(IFN $\gamma$ )**, IL-1 $\alpha$  tarafından indüklenen IL-1 $\beta$  üretiminin %70'inden fazlası, bunun tersi IL-1 $\beta$  tarafından indüklenen IL-1 $\alpha$  üretiminin %70'inden fazlasını inhibe eder. İn vitro bir çalışmada da IFN $\gamma$ 'ın IL-1 $\beta$ 'm kemik rezorbe edici etkisini inhibe ettiği demonstre edilmiştir.<sup>23</sup> IFN $\gamma$ 'm etkisi stimulan IL-1 olduğu zaman geçerlidir. Bununla beraber endotoksin ve diğer stimulanlarla monosit/makrofajlarda IL-1 üretiminin indüklenmesi IFN $\gamma$  varlığında artış gösterir. Bu etkiye bağlı olarak kendisi IL-1 üretimini stimüle etmez daha çok diğer stimulanlarla IL-1 indüklenmesini arttırıcı etki gösterir. Ayrıca antiinflamatuvar ve antiproliferatif özelliklere sahip IFN $\gamma$ , IL-1'in indüklediği T hücre proliferasyonunu inhibe etmez.<sup>14</sup>

## IL-1 ve IL-1 ANTOGONİSTİ ARASINDAKİ MUHTEMEL DENGESİZLİK

IL-1 etki blokajı önemsenmeksizin IL-1 spesifik inhibitörleri sitokine karşı konağın kendi savunmasıdır. Çeşitli hastalığa sahip bireylerde IL-1ra veya IL-1 soluble reseptörlerinin yüksek plazma konsantrasyon bulguları IL-1 antogonizminin hastalığa karşı konağın doğal bir cevabının bir parçası olduğunu ortaya koyar. Buna bağlı olarak hastalık oluşumunun kısmen üretilen IL-1 inhibitörlerinin yetersiz miktarıyla oluşup oluşmayacağı tartışılır.<sup>24</sup>

IL-1 ve IL-1ra üretimi aynı hücrede bile farklı olarak düzenlenir. Endotoksinle stimüle hücrelerde örneğin IL-1 üretimi IL-1ra'ından önce gelir. Ayrıca monosit üzerindeki immunoglobülin reseptörünün aktivasyonu IL-1ra üretimini stimüle eder fakat IL-1'i stimüle etmez.<sup>24</sup>

Diğer sitokinlerde IL-1 ve IL-1ra arasındaki dengeye katkıda bulunabilir. Örneğin IL-4, TGF-beta, IL-10 IL-1 reseptör antogonistinin üretimini arttırırken aynı zamanda IL-1 üretimini azaltır. Bu dengenin güzel bir örneği deride bulunur. Deri keratinositleri büyük miktarlarda IL-1 $\alpha$  ve 10-100 kat daha fazla IL-1reseptör antogonisti içerir. Bu reseptör antogonisti yaralanan deriden salınan IL-1'in enflamatuar özelliklerini tamponlamada enflamatuar ajan olarak kullanılabilir.<sup>24</sup>

## AKUT ENFLAMATUAR CEVAPTA IL-1

IL-1 $\beta$  periodonitisle ilişkili olarak dişetinde oluşan major enflamatuar sitokindir. IL-1 $\beta$  daha çok aktive olmuş makrofaj ve fibroblastlardan gelirken, IL-1 $\alpha$  bağlantı epiteli veya cep epitelindeki keratinositlerden üretilir. LPS, muramil dipeptitler gibi çeşitli bakteriyel ürünlerle stimüle olan bağlantı epitelindeki lökositler aktive olarak ortama IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE2, MMP, IL-8 sağlar. IL-1 $\beta$  fibroblast, epitelyal ve endotel hücreleri ve diğer hücreleri aktive eder. IL-1 $\beta$  makrofajlar tarafından oluşturulduktan sonra IL-8 üretimini indükler. Bu mekanizmayla dişetindeki damarlarda inflasyon başlar;

-vasküler permabilite artar,

-spesifik lökosit aktive edici ajanlar salınır,

-IL-1 $\beta$  endotel hücrelerinde ICAM-1 ve

E-selectin ekspresyonunu arttırır,

-damarlarda kan akışı yavaşlar ve  
-akut faz proteinleri ve kompleman içeren plazma ile birlikte lökositler damar dışına çıkar ve lökositler kemotaktik uyarana doğru hareket eder.<sup>26</sup>

TNF- $\alpha$ , IL-6 ile birlikte IL-1 karaciğerden akut faz proteinlerinin üretimini indükler.<sup>25,26</sup>

IL-1 nötrofil ve monositlerde respiratuar burst başlatabilmektedir. Bu hücrelerin aktivasyonu sonrası hidrolitik enzimler salgılanmakta, çok miktarda prostaglandin oluşmaktadır.<sup>25</sup>

IL-1 $\beta$  endotel hücrelerinde ICAM-1 ve E-selectin ekspresyonunu arttırarak lökositlerin endotel duvarına tutunmasında endotel hücrelerinin lökositler için adezivitesini yükseltir. IL-1'in endotel adezivitesinin induksiyonu konsantrasyon bağımlı(maksimum 10U/ml), zaman bağımlı(4-6 saatte en üst seviye) ve geri dönüşümlüdür. Ayrıca IL-1 $\beta$  gingival ve periodontal ligament fibroblastlarının adezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) ekspresyonunu arttırır. Bu da fibroblast-lenfosit etkileşimini ve inflamatuar sitokin üretimini arttırır.<sup>18,27,28</sup>

IL-1 $\beta$  antikor üretimini indükleyen IL-6 ekspresyonunu indükler. IL-6 konsantrasyonları hastalığın ilerlemesi ile yükselir. Periodontal hastalığın ilerlemesi muhtemelen hem IL-6 hem de IL-1 $\beta$ 'in ürettiği osteoklast aktivasyonu ve fibroblastlar tarafından kollajenaz sentezini arttırması sonucunda görülür.

Dişetinde enflamasyonun başlama ve ilerlemesinin proenflamatuar sitokinlerin ölçümü ile değerlendirilmesi güvenilir olmayabilir. Çünkü hastalık ilerledikçe dişetinde sitokinlerin degradasyon ve sentezi sonucu sitokin oranları değişir. Bu yüzden sitokin oranları hastalık aktivite ve potansiyel ilerlemenin saptanmasında daha güvenilir olabilir. Matsuki ve ark.'ları gingivitte IL-1 $\beta$  ve IL-8 üreten makrofajların bakım olarak sitokin mRNA saldığı ve periodonitiste IL-1 $\beta$  ve IL-6 üreten T ve B hücreleri, fibroblast ve endotel hücrelerinin sitokin mRNA ekspresyonunu bildirmiştir. Mc Gee ve arkadaşları<sup>29</sup> da sağlıklı dişetinde IL-1 $\beta$  ve IL-8 konsantrasyonunu oldukça yüksek bulurken, 4-6 mm arasındaki ceplerde IL-1 $\beta$  ve IL-8 konsantrasyonundaki azalmayı bildirmiştir. Bu gözlemler periodontal hastalığın ilerlemesi sırasında yüksek IL-1 $\beta$  seviyesini bildiren Stashenko ve ark.'ları<sup>30</sup>

ve dişeti IL-1 $\beta$  ve IL-8 konsantrasyonunun son-  
dalama derinliği ile korelasyonunu bildiren Tsai  
ve ark.ları<sup>31</sup> tarafından desteklenmez. Bu çalış-  
malarda total protein miktarı ile sitokin konsan-  
trasyonunu uyumlanmadığından farklı sonuçlar elde  
edilmiş olabilir. Ayrıca 6mm'den derin ceplerde  
IL-8 konsantrasyonu çok düşükken, IL-1 $\beta$  ve  
IL-6 konsantrasyonları yüksek bulundu. Bu göz-  
lemler Stashenko ve ark.ları<sup>30</sup> tarafından da des-  
teklendir. Bu inflamasyonun PMN'den monosit-  
makrofaj ve B hücre cevabına kaymasından  
dolayı olabilir. IL-1 $\beta$  ve IL-6 kollajen degradas-  
yonu ve kemik yıkımı ile doku yıkımını düzen-  
lediğinden; IL-1 $\beta$  ve IL-6 birlikte gingivitisin  
periodontitisin ayırt edilmesinde progresif doku  
yıkımının mükemmel bir markırı olabilir.

#### IL-1 VE EKSTRASELÜLER MATRİKS YIKIMI

Periodontal bağ dokunun biyokimyasal  
içeriği, sağlık ve hastalık sırasında matriks bile-  
şenlerinin sentezi ve degradasyonu ile korunur.  
Degradasyon periodontal bağ dokusunun normal  
bir özelliğidir ve gingival, periodontal ligament  
kollajenleri yetişkinlerde bile diğer dokulara  
oranla yüksek turn-over oranına sahiptir. Degra-  
dasyon inflamasyon sırasında aşırı oluşmaya  
başlar, hiperplazi durumunda ise azalabilir.

Gingivitis ve periodontitiste bağ dokusunun  
biyokimyasal içeriğindeki major değişiklik degre-  
dasyon dolayısıyla oluşan kollajenin kaybıdır.  
Ekstraselüler matriks degradasyonu için en az  
dört farklı mekanizma bulunur. Bunlar;

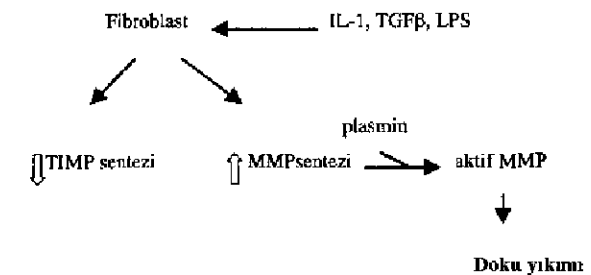
- konak ve bakteri hücreleri tarafından  
salınan enzimler (MMP, kollajenaz, proteinaz)
- matriks bileşenlerinin fagositozu
- reaktif oksijen ürünlerinin salınımı ve
- fibroblast fonksiyonu ve enzim salınımını  
etkileyen çok sayıda sitokin ve diğer  
mediatörlerin salınımı

Periodontal hastalık, Romatoid artrit ve  
diğer enflamatuvar hastalıklarda matriks degradas-  
yonunu kapsayan major sitokin IL-1'dir. Perio-  
dental hastalıkta doku yıkımına sebep olan major  
faktörler MMP'dir. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  fibroblast-  
larda MMP transkripsiyonu aktive eder. Kerati-  
nosit, LPS, TGF- $\beta$  de MMP sentezini aktive eder.  
Bu maddeler doku inhibitör metalloproteinaz  
(TIMP) sentezini de inhibe eder. MMP, plasmin

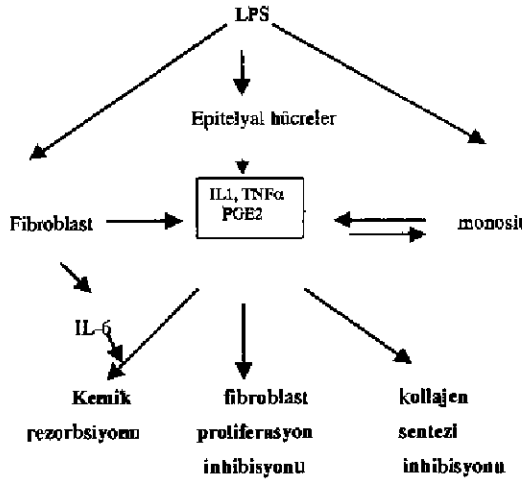
ve diğer serin protezlarla aktive olmasıyla birlikte  
matriks degrade olur. İnflamasyonlu dokuda  
monosit ve trombositler sürekli olarak PDGF ve  
TGF- $\beta$  üretimini de tetikler. Bu maddeler  
fibroblast proliferasyonu ve matriks sentezini  
arttırır (Şekil-1).

Mikrobiyal dental plağa karşı gelişen akut  
enflamatuvar cevap sırasında, PMN lökositler  
damar sıvı eksudasyonu ile birlikte damar dışına  
çıkarak enflamasyon bölgesine göç eder ve  
gelişmekte olan plağı yıkar. Bu erken konak  
cevabı yetersiz olabilir. PMN lökosit migras-  
yonuyla, daha fazla hücre migrasyonu ve bağ  
doku popülasyonuna yol açmak için matriks  
degradasyonunun en erken adımı oluşur. Eğer  
bakteriyel plak birikimine izin verilirse gingi-  
vitisin klinik belirtileri görülür. Ve makrofaj,  
lenfosit infiltrasyonu, daha fazla kollajen  
kaybıyla enflamatuvar cevap büyür. Bu safhada  
gingival bağ doku lenfosit makrofaj, sitokin  
fazlalığı, kemokin, lenfokin, enzim ve diğer  
enflamatuvar ürünlerle istila edilir. Hastalıkla  
ilişkili en önemli sitokinler IL-1 ve TNF- $\alpha$ ,  
kemokin IL-8 ve lenfokin IFN- $\gamma$ ' dir. Bakteriyel  
ürünler, özellikle LPS, keratinosit ve monositleri  
stimüle ederek IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE2 üretimini  
stimüle eder. Ayrıca IL-1 ve TNF- $\alpha$  epitel  
hücreleri, monosit ve fibroblastların PGE2 üre-  
timini arttırır. MMP ve bu enflamatuvar media-  
törlerin hepsi DOS'ta yüksek konsantrasyonlarda  
bulunur (Şekil-2).<sup>32</sup>

IL-1 doz bağımlı olarak fibroblastlarda  
prokollajen I ve III ekspresyonunu düzenler.  
IL-1'in düşük konsantrasyonları stimülasyona  
sebeplerken, yüksek konsantrasyonlar kültüre  
edilmiş fibroblastlarda her iki kollajenin de  
inhibisyonuna öncülük eder.<sup>13</sup>



Şekil-1 IL-1 kaynaklı doku yıkım mekanizması



Şekil-2 İnflamasyon sırasında bağ dokudaki değişikliklere katkıda bulunan muhtemel sitokin indüksiyon mekanizmaları

### IL-1 VE KEMİK METABOLİZMASI

Kemiğin remodelasyonu normal fizyolojinin devamında önemli bir yer teşkil eder ve bu süreçte meydana gelebilecek aksaklıklar periodontal hastalıklarda da oldukça önemlidir. Kemik yapımı ve yıkımı birbirini takip eden olaylar olup, bu sirkülasyon sağlıklı dengededir. Gelişim esnasında kemik oluşumu, kemik yıkımından fazladır. İdeal periodontal rejeneratif işlemler, bu süreci sağlarlar. Kemik yıkım mediatörlerinin (IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , TGF- $\beta$ , kinin, trombin) inhibe edilmesi de kemik kütlelerinde artışla sonuçlanır.

#### *Kemik rezorpsiyonu üzerine IL-1'in etkisi*

İlk olarak 1983'te Gowen ve arkadaşları yüksek oranda saflaştırılmış IL-1'in kemik rezorpsiyon aktivitesini tanımlamıştır. Aynı grup daha sonra IL-1'in kırıkta rezorbe edebildiğini de bildirdi. Diğer araştırmacılar da IL-1'in kemik rezorpsiyon aktivite görüşünü destekledi. IL-1 picomolar konsantrasyonlarda aktiftir ve maksimum aktiviteyi  $10^{-11}$ - $10^{-10}$ M konsantrasyonlarda gösterir.<sup>6</sup>

Sitokinlerin kemik patolojisinde baş rol oynadığı görünür. Solid tümörler ve karsino-

maların IL-1 ürettiği gösterilmiştir. Sitokinler romatoid artrit, periodontal hastalık gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda görülen kemik yıkımı ile ilişkilidir. Bu hastalıklar sırasında sitokinlerde gözlenen artışın, lokalize osteolitik kemik yıkımında artışa sebep olduğu öne sürülür.<sup>6</sup>

Osteotropik sitokinlerin birçoğu (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ ) kemik hücrelerine olan etkilerine ilave olarak vücutta çeşitli etkilere aracılık eder. Kemik hücreleri üzerine oldukça spesifik etkiye sahip kemik morfogenetik proteinlerinin bile böbreği içeren diğer dokulara etkisi gösterilmiştir. Osteotropik sitokinlerin birçoğu aktif olarak kemik rezorpsiyonunun olduğu bölgelerde bulunan immun hücrelerin ürünüdür. Osteoblastlar tarafından sitokinlerin üretimi bakteri, LPS ve diğer sitokin ve hormonlar tarafından düzenlenir. Kemik rezorpsiyonu üzerine sitokin ve hormonların sinerjistik etkilere sahip olabileceği gözlenmiştir. Örneğin, Paratiroid hormonla birlikte IL-1 kemik rezorpsiyonu üzerine tek başlarına oranla daha yüksek etki gösterirler. Ayrıca paratiroid hormon,  $1,25-(OH)_2D_3$  ve kalsitonin direk olarak hücreler üzerine etki eder. Ayrıca lokal faktör üretimini inhibe eder. Örneğin:  $1,25-(OH)_2D_3$ , PGE2 ve IL-1 üretimini düzenler. Ayrıca siklosporin A ve immunolojik olarak inaktif analogları in vitro IL-1'in kemik rezorpsiyon etkisini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu tür bir etki in vivo olarak gösterilmemiştir. Ayrıca IL-1, IL-3'ün indüklediği osteoklastik hücre formasyonunu güçlendirir. TGF $\beta$ 'de IL-1 ile sinerjistik etkilere sahiptir. IL-1 tarafından osteoblastik PGE2 stimülasyonu TGF $\beta$  tarafından artırılır.<sup>6,33</sup>

Periodontal hastalıkta bakteriler, inflamatuvar hücreleri aktive eden ve sonuçta sitokin ve lokal faktörlerin salınmasına neden olan LPS salar. Bu faktörler kemiği rezorbe eden hücrelerin artışıyla, pre-osteoklastlar üzerine olduğu kadar osteoklastların aktivitelerini direk olarak stimule edebilir. Aynı zamanda bakteriyel komponent ve inflamatuvar mediatörler osteoblastlar ve onların progenitör hücreleri üzerine direk etki ederek fonksiyonel hücre sayısında azalma oluşturur. Sonuç bağ dokusu ve kemiği içeren ataşman kaybıdır. En geç sement rezorpsiyonu oluşur.

IL-1 en etkin kemik yıkımına neden olan ajanlardan biridir ve kemiği- rezorbe eden hücreler üzerine birkaç yölla etki gösterir. Bunlar;

-PGE2 üretimi ve salınımını stimüle ederek  
-Prostaglandin sentezinden bağımsız olarak osteoklast üzerindeki 80 kDa reseptörü üzerine direk etkidir. Olgun osteoklastlar direkt olarak IL-1'e cevap vermediklerinden osteoklastlara IL-1 sinyali için osteoblastlar gereklidir. Osteoklast prekürsörleri ise bununla beraber sitokine cevap verir.

IL-1'in stimüle ettiği kemik rezorbsiyonunda prostaglandinlerin rolü tartışmalı sonuçlarla geniş bir şekilde çalışılmıştır. Bazı in vitro çalışmalar prostaglandin sentezi inhibisyonunun IL-1'in kemik rezorbsiyon aktivitesi üzerine etkiye sahip olmadığını bildirirken, bazı çalışmalar IL-1'in stimüle ettiği rezorbsiyonda parsiyel bir inhibisyon bahseder. Garrett ve Mundy'in vitro bulguları prostaglandinin IL-1'in etkisini artırarak kemik rezorbsiyonuna katkıda bulunmasına rağmen IL-1 rezorptif etki için prostaglandine gerek duymadığını ortaya ortaya koyar. Bu bulgu IL-1 ve prostaglandin arasında bildirilen sinerjistik etki ile uyumludur. Boyce ve arkadaşlarının in vitro çalışmaları ise IL-1'in rezorptif etkilerinin en azından kısmen prostaglandin sentezine bağımlı olduğunu; kısa dönem etkileri prostaglandin bağımsız iken, uzun dönem etkileri indometazin ile inhibe edilir. Bu bulgu bu yüzden IL-1'in rezorbsiyon üzerine hem prostaglandin bağımlı hem de prostaglandinden bağımsız etkileri olduğunu ortaya koyar.<sup>6,33</sup>

Kemik rezorbsiyon aktivitesinde IL-1 $\alpha$ ' in IL-1 $\beta$ ' dan daha güçlü veya daha az güçlü olduğunu bulan tartışmalı bildiriler literatürde karşımıza çıkmaktadır. Bu değişken sonuçlar seçilen tür ve kullanılan deney farklılıklarından kaynaklanması muhtemeldir. DOS'un kemik rezorbsiyon aktivitesini periodontitisli hastalarda invitro olarak değerlendiren Rasmussen ve ark.ları<sup>34</sup>, DOS'un osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle edebildiğini göstermiştir. Bu aktiviteden sorumlu başlıca faktörün IL-1 $\alpha$  olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler DOS'ta ELİSA ile IL-1( ve IL-1( seviyesini değerlendiren Masada ve ark.ları<sup>35</sup>, Hou ve ark.ları<sup>36</sup> tarafından da bulunmuştur. Ayrıca DOS'ta kemik rezorbsi-

yon aktivitesi anti-IL-1 $\alpha$  ile azalır, fakat IL-1 $\beta$  ile azalmaz. Bunun sebebi bilinmiyor, fakat Stashenko ve ark.ları<sup>37</sup> DOS sitokin seviyelerine zıt olarak, periodontal hastalıklı bölgelerdeki dişeti doku ekstratlarında analiz yapmış ve anlamlı ölçüde daha yüksek seviyelerde IL-1 $\beta$  ekspresyonunu demonstre etmiştir. Bununla beraber sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında uygun kıyaslama yapabilmek için DOS'ta bulunan kemik rezorbsiyon aktivitesinin DOS'un toplandığı zamanki hastalık aktivitesiyle ilişkili olması gereklidir.<sup>34</sup>

IL-1 mekanik stimülasyona karşı in vitro periodontal ligament hücrelerinin cevabını düzenleyebilir. IL-1 bu hücrelerden mekanik gerilimin indüklediği prostaglandin üretimi üzerine sinerjistik etkiye sahiptir. Ayrıca in vivo olarak mekanik strese periodontal ligament hücrelerinin cevabını etkiler. Bu bulgular IL-1'in okluzal travmanın indüklediği alveolar kemik kaybının patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini ortaya koyar.<sup>6</sup>

#### *Kemik formasyonu üzerine IL-1'in etkisi*

Kemik kaybı, formasyonun inhibisyonu veya rezorbsiyonun stimülasyonu sonucunda oluşabilir. IL-1 kemik oluşumu üzerine kompleks etkiye sahiptir. IL-1'in sürekli varlığı in vivo ve in vitro kemik oluşumunu inhibe eder. IL-1'in osteoblast zincirinde diferansiasyonun erken safhasında hücrelerin proliferasyonunu stimüle ettiği görülür. Ayrıca IL-1'le kısa süreli maruz kalım osteoblastlar tarafından kemik oluşumunu stimüle ettiği gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Kemik formasyonu ile ilişkili osteoblastik fenotipik markır osteoblastik alkalen fosfataz üzerine yapılan çeşitli in vitro çalışmaların sonuçları değişkendir. Bazı çalışmalar IL-1'in alkalen fosfataz ekspresyonunu baskıladığını, diğer çalışmalar ise stimüle ettiğini bildirir.

IL-1'in in vivo etkilerinin bölgeye özgü olduğu görülür; endosteal yüzeyler periostal yüzeylerden farklı olarak cevap verir. Bu belki de her bölgede bulunan hücrelerin cevabındaki farklılıkları yansıtır. İn vivo çalışmaların sonuçları IL-1'in indüklediği rezorbsiyonla birlikte kemik formasyonu üzerine IL-1'in pozitif etkisi olduğu ve IL-1'in kemik formasyonunun güçlü bir inhibitörü olduğunu ortaya koyar.<sup>6</sup>



## PERİODONTAL DOKULARDA VE DOS'TA IL-1 SEVİYELERİ

Periodontal hastalığa sahip bireylerin dişetinde sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, daha yüksek seviyelerde IL-1 üreten hücreler bulunur ve periodontal açıdan hastalıklı dokuda, normal doku ile kıyaslandığında IL-1 içeren hücrelerde hemen hemen 3 kat artış görülür. Enflamasyonlu periodontal dokudaki lenfosit ve makrofajlar yüksek seviyelerde IL-1 mRNA içermektedir.<sup>38,39</sup> Lokalize Juvenil Periodontitisli hastaların periodontal dokularında üretilen IL-1 miktarı yetişkin periodontitisli periodontal dokularındaki IL-1 miktarından daha yüksektir.<sup>16</sup> Ayrıca sağlıklı bölgeler veya inaktif bölgelere oranla, hastalığın aktif olduğu dokularda belirgin oranda daha yüksek seviyelerde IL-1β bulunmuştur.<sup>37</sup> Bu yüzden araştırmacılar periodontitis patogenezinde IL-1β' in önemli bir mediatör olduğunu öne sürmektedir.

DOS'ta sitokin aktivitesinin ilk tanımlanması IL-1 aktivitesini çalışan Charon ve ark.ları ve Mergenhausen ve ark.ları tarafından'dır.<sup>23</sup> Preiss ve Meyle<sup>8</sup>, Gonzales ve ark.ları<sup>13</sup> klinik olarak sağlıklı bölgelerdeki DOS'ta düşük konsantrasyonlarda IL-1β bulunduğunu göstermiştir. Bununla beraber sağlıklı bölgelerde saptanmayacağını savunan zıt görüşler de literatürde bulunmaktadır (Ishihara ve ark.'ları 1997, Wilton ve ark.'ları 1992).<sup>22</sup> Dişetinde enflamasyonun klinik bulgularıyla birlikte IL-1β seviyeleri artar. Haesman ve ark.ları deneysel gingivitis çalışmasında başlangıçtan 1. haftada DOS'ta IL-1'in anlamlı artışını gösterdi ve 4 hafta süresince IL-1 seviyeleri artış göstermeksizin yüksek olarak kaldığını bildirdi. Gonzales ve ark.ları ise IL-1 seviyelerinin deneysel gingivitis süresince artışı demonstrasyon etmiştir.<sup>13</sup> Tsalikis ve ark.ları<sup>40</sup> deneysel gingivitis süresince DOS IL-1α ve IL-1β seviyeleri üzerine yaşın etkisini araştırmış, 21. günde IL-1α hem yaşlı hem de genç erişkinlerde artışı gösterirken, IL-1β seviyeleri sadece yaşlı grupta daha yüksek bulundu.

Periodontal hastalığa sahip ceplerde, DOS'ta daha yüksek miktarlarda IL-1β, IL-1α saptanmıştır. Periodontal hastalıklı bireylerin DOS'undan saflaştırılan polimorfonüklositler yüksek seviyelerde IL-1α ve IL-1β mRNA

gösterdi. İki formdan IL-1β'nin çalışmalarda izlenmesi daha avantajlıdır. Çünkü IL-1β içeren hücreler IL-1α içeren hücrelerden ortalama 40 kat daha fazla hastalıklı bölgelerde DOS'ta bulunur. Ayrıca IL-1β kemik rezorpsiyonu üzerine etkisi IL-1α' dan 15 kat daha güçlüdür. IL-1α cep epitelinden orjin alırken, IL-1β büyük oranda doku makrofajının ürünüdür.<sup>3,5,8,19,30,33,37,41</sup>

Sığ ve derin inflamasyonlu ceplere sahip periodontitisli ve gingivitisli bireylerin DOS'unda IL-1β konsantrasyonunu değerlendiren Figueredo ve ark.ları<sup>42</sup> IL-1β konsantrasyonunun gingivitisli bölgelere oranla periodontitisli bölgelerde daha yüksek ve örnek bölgesinin hastalık şiddeti önemsenmeksizin periodontitis hastalarının DOS örneklerinde IL-1β konsantrasyonunun yükseldiğini gösterdi.

## PERİODONTAL TEDAVİ SONRASI IL-1 SEVİYELERİ

Massada ve ark.ları<sup>35</sup> EOP'li iki hastada dıştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi sonrası DOS'ta hem IL-1β, hem de IL-1α'da bir azalma demonstrasyon etmiştir. Benzer veriler düzenli periodontal tedavi sonrası da gözlenmiştir. Tsai ve ark.ları<sup>43</sup> erişkin periodontitisli, Alexander ve ark.ları<sup>41</sup> erişkin periodontitisli ve EOP'li hastalarda DOS'ta ILβ seviyelerinin tedavi sonrası düştüğünü göstermiştir. Reimhardt ve ark.'ları cerrahi olmayan periodontal tedavi gören sığ ve orta dereceli ceplerde, DOS IL-1β ve IL-1α seviyelerinde bir azalma bulmuştur. Bununla beraber flep operasyonu ile cerrahi olarak tedavi edilen bölgelerde 6 ay sonra hem IL-β, hem de IL-1α' daki yükselmiş seviyelerin devam ettiğini bildirdi.<sup>33,38</sup> Hou ve ark.ları<sup>44</sup> orta ve şiddetli periodontitis hastalarında, Tüter ve ark.ları<sup>45</sup> kronik periodontitisli hastalarda DOS IL-1β seviyesi üzerine faz I periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmiş ve kontrol grubuna oranla periodontitisli hastalarda yüksek olan IL-1β seviyesinin tedavi sonrası belirgin oranda azaldığını göstermiştir. Bununla beraber Hou ve ark.ları klinik indekslerle IL-1β seviyesi arasında korelasyon bulurken, Tüter ve ark.'ları<sup>45</sup> bu tür bir korelasyon saptamamıştır. Press ve Meyle<sup>8</sup> ise en yakın ilişkiyi klinik parametrelerden sadece sondalamada kanama ile DOS IL-1β arasında

bulmuştur. Stashenko ve ark.ları<sup>37</sup> sondalamada kanama ile supürasyon ile IL-1 $\beta$  seviyesinin ilişkiz olduğunu çünkü aktif bölgelerin küçük bir bölümünde sondalamada kanama ve supürasyon bulunduğunu öne sürer.

Gamanol ve ark.ları<sup>19</sup> orta, ileri derecede şiddetli periodontitis hastalarında DOS'ta sitokin seviyeleri üzerine periodontal tedavinin etkisini değerlendirmiş. Hastalığın aktif olduğu bölgelerde inaktif bölgelere oranla daha yüksek IL-1 $\beta$  saptanmıştır. Sağlıklı dişetinde IL-1 $\beta$  saptanmazken, periodontal tedaviden 2 ay sonra DOS IL-1 $\beta$  total miktarında azalma bulundu. Gamanol ve ark.larının verileri ise sitokinlerin total miktarı ve klinik parametreler arasında zayıf bir korelasyonu açığa çıkardı.

Yavuzylmaz ve ark.ları<sup>1</sup> ise hızlı ilerleyen periodontitisli hastalarda DOS IL-1 $\beta$  seviyeleri ile cep derinliği arasında güçlü, sondalamada kanama varlığı ile zayıf korelasyon bulmuştur. Bununla beraber cep derinliği ve DOS hacmi ile IL-1 $\beta$  seviyeleri arasında ilişki varlığı yetersizdir. Cep derinliği ile ilişki göstermemesi cep derinliğinin periodontal hastalığın kümülatif hikayesini yansıtmaması ve son hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermesine bağlı olabilir. Hastalık aktivitesi bireyin her cebi için değişkenlik gösterir. Dişeti enflamasyonu ile ilişkili olan DOS hacmi, cep derinliği veya doku yıkımı ile ilişkili değildir. Yüksek oranda enflamasyonlu bölgelerde Daha çok DOS hacmi örneklerde IL-1 konsantrasyonunda azalmaya neden olacaktır.<sup>5,35</sup>

Periodontal hastalığın tedavisinde yeni olarak kullanmaya başlanan Nd:YAG lazerin etkinliğini dıştaşı temizliği-kök yüzeyi düzleştirilmesi ile kıyaslayan Lui ve ark.ları<sup>46</sup> her iki tedavi sonrası DOS IL-1 $\beta$  seviyelerini değerlendirmiş ve tedavi sonrası IL-1 $\beta$  seviyesinde Nd:YAG lasere göre daha fazla azalma bildirmiştir ve laser tedavisinin etkinliğinin az olduğu öne sürülmüştür.

## SONUÇ

Son yıllarda periodontitis patogenezinde konak cevabı mekanizmaları ve bakterinin rolü daha iyi anlaşılmıştır ve periodontal doku yıkımının etyolojisi başlıca sonuçta sitokinlerin üretimi ile sonuçlanan inflamatuvar hücreler ve

bakteriyel antijenlerin etkileşimine bağlanır. Kemik mikroçevresinde bulunan sitokinler osteoklast oluşumu ve aktivitesine aracılık edebilir ve periodontal hastalıklarda doku yıkım markılarından biri olarak düşünülür. Bu sitokinlerden IL-1, lökosit, endotel hücresi, fibroblastı içeren birçok hedef hücre üzerine etki göstererek çeşitli hastalıkların patogenezinde patojenik role sahiptir.

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-1'in etkisinin blokajı veya sentezinin azaltılması akut ve kronik hastalıklı bireylerin tedavisi için bir strateji oluşturabilir. Kısa periyotlarda IL-1'in etkisinin blokajı veya azaltılması muhtemelen konak savunmasını baskılamamasına rağmen tam ve uzun süreli anti-IL1 tedavisi risk oluşturabilir.

Periodontal hastalıklarda sitokin çalışmalarının sonuçları tartışmalıdır. Sonuçlardaki varyasyonlar farklı laboratuvarlar tarafından bildirilmiştir. Bununla beraber varyasyonlar her zaman kullanılan teknikle açıklanamayabilir ve hasta seçimi belki de major role sahiptir. Hasta seçiminin daha hassas olarak tanımlanmasında, bölgeleri durgun veya ilerleyen, hastaların yatkın veya yatkın olmayan şeklinde sınıflamalarla belirlenmesi gereklidir. Bu sağlandığı takdirde hastalık ilerlemesinin kontrolünde sitokin ve sitokin inhibitörlerini rolünün saptanması mümkün olabilir. Sadece bundan sonra periodontal hastalıkların tedavisi için spesifik sitokin ve gen tedavileri dizayn edilebilir.

## KAYNAKLAR

1-Yavuzylmaz E, Yamalık N, Bulut Ş, Özen S, Ersoy F, Saalçi Ü. The gingival crevicular fluid IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in patients with rapidly progressive periodontitis. Aust Dent J 1995;40:46-49.

2-Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi.6.Basım,Şafak Matbaacılık, Ankara,1993.

3-Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtsen K. Marginal periodontitis and cytokines: A review of the literature.J Periodontol 1993;11:1013-1022

4-Ataoglu H, Haliloğlu S, Arı H. Endodontik lezyonlu dişlerin periapikal eksudatında interlekin 1 $\beta$  ve tümör nekroz faktörü-alfa düzeyleri ve radyografik bulgularla ilişkisi. CÜ Dışhek Fak Dergisi 2000;3:74-77.

- 5-Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis 5. Potential inflammatory and immune markers. *British Dent J* 1998;184:220-223.
- 6-Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *J Periodontol* 1993; 5:416-431.
- 7-Rose LI, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal Medicine*. B.C. Decker Inc., Hamilton USA, 2000.
- 8-Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 $\beta$  concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994;5:423-428.
- 9-Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The role of the host response in periodontal disease progression: implication for future treatment strategies. *J Periodontol* 1993;64:792-806.
- 10-Gemmell E, Marshall RI & Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune hemoeliasis and tissue destruction in periodontal disease. *J Periodontology* 2000, 1997;14:112-143.
- 11-Ataoglu T, Gürsel M. *Periodontoloji*. 3. baskı, Damla ofset, Konya, 1999.
- 12-Carranza FA. *Glickman's Clinical Periodontology*. 8th edition, WB Saunders Co, Philadelphia, 1996.
- 13-Gonzales JR, Herrmann JM, Boedeker RH, Franzen Pi, Biesalski H, meyle J. Concentration of interleukin-1 $\beta$  and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:544-549.
- 14- Ghezzi P, Dinarello CA. IL-1 induces IL-1 III. Specific inhibition of IL-1 production by IFN $\gamma$ . *J Immunol* 1988;12:4238-4244.
- 15-Hendley TM, Steed RB, Galbraith GMP. Interleukin-1 $\beta$  gene expression in human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontol* 1995;66: 761-765.
- 16-Lindemann RA, Economou JS. *Actinobacillus actinomyetemcomitans* and *Bacteriodes gingivalis* activate human peripheral monocytes to produce interleukin-1 and tumor necrosis factor. *J Periodontol* 1988;59:728-730.
- 17-Kjeldsen M, Holmstrup P, Lindeman RA, Bendtzen K. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. *J Periodontol* 1995;66:139-144.
- 18-Joe BH, Borke JL, Keskinetepe M, Hanes PJ, Mailhot JM. Interleukin-1 $\beta$  regulation of adhesion molecules on human gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 2001;72:865-870.
- 19-Gamanol J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of Interleukin-1 $\beta$ , -8, -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000. 1997;71:1535-1545.
- 20-Graves DT, Delima AJ, Assuma R, Amar S, Oates T, Cochran D. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *J Periodontol* 1998;69:1419-1425.
- 21-Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and GCF levels of IL-1 $\beta$  and IL-1ra in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000;27:250-255.
- 22-Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairlough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:738-743.
- 23 Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:31-60.
- 24-Dmarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *New Eng J Med* 1993;14:106-113.
- 25-Darveue RP, Tanner A& Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology* 2000 1997;14:12-32.
- 26-Kornman KS, Page RC& Maurizio ST. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000 1997;14:33-53.
- 27- Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin-1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocytes cell lines. *J Clin Invest* 1985;76:2003-2011.
- 28- Nylander K, Danielsen B, Fejerskov O, Dabelsteen E. Expression of the endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) on endothelial cells in experimental gingivitis in humans. *J Periodontol* 1993;63:355-357.

- 29- Mc Gee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol* 1998;69:865-871.
- 30- Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyosi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991;62:504-509.
- 31- Tsai C-C, Hou Y-P, Chen C-C. Levels of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 in gingival crevicular fluid in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995;66:852-859.
- 32- Bartold PM, Narayanan AS. *Biology of the Periodontal Tissues*. Quintessences Publishing Co., USA, 1998.
- 33- Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology* 2000, 1997;14:158-172.
- 34- Rasmussen L, Hanström L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000;27:41-52.
- 35- Masada MP, Persson P, Kenney JS, Lee SW, Page RC & Allison AC. Measurement of interleukin-1 alfa and IL-1beta in igitgival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res.*1990;25:156-163.
- 36- Hou LT, Liu CM & Rossomondo EF. Crevicular IL-1 $\beta$ 'in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995;22:162-167.
- 37- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obmesser MS, Prostak L, Hafajee AD, Socransky SS. Levels of IL-1 $\beta$ 'in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.*1991;18:548-554.
- 38- Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3rd edition, Munksgaard, Copenhagen, 1998.
- 39- Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar LE & Deasy MJ. Localization of IL-1 $\beta$ 'in human periodontal tissue. *J Periodontol* 1991;62:36-43.
- 40- Tsalikis L, Parapanisiou E, Bata Kyrkou A, Polymenides Z, Konstantinidis A. Crevicular fluid levels of interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  during experimental gingivitis in young and old adults. *J Int Academy Periodontology.* 2002;4:5-11.
- 41- Alexander DCC, Martin JC, King PJ, Powell JR, Caves J, Cohen ME. Interleukin-1 $\alpha$ , prostaglandin E2 and immunoglobulinG subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 1996;67:755-762.
- 42- Figueredo CMS, Ribeiro MSM, Gustafsson A. Increased interleukin-1 $\beta$  concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999;70:1457-1463.
- 43- Tsai C-C, Ho Y-P, Chen C-C. Levels of interleukin 1 $\beta$  and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995;66:10:852-859.
- 44- Hou L-T, Liu C-M, Rossomondo EF. Crevicular IL-1 $\beta$ 'in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995;22:162-167.
- 45- Tüter G, Kurtiş B, Serdar M. Interleukin-1 $\beta$  and thiobarbituric acid reactive substance levels after phase I therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:883-888.
- 46- Liu C-M, Hou L-T, Wong M-Y, Lan W-H. Comparison of Nd:YAG laser versus scaling and root planing in periodontal therapy. *J Periodontol* 1999;70:1276-1282.

**Yazışma Adresi**  
**Dt.Hülya ÇAKMAK**  
Cumhuriyet Üniversitesi  
Dış Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
SİVAS