

MAŁGORZATA MAZUREK-MOCHOL, JADWIGA BANACH

Czy istnieją wspólne mechanizmy patogenetyczne w inicjowaniu zapaleń przyzębia i reumatoidalnego zapalenia stawów?

Do the Common Pathogenetical Mechanisms to Initiate Periodontitis and Rheumatoid Arthritis Exist?

Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Zapalenie przyzębia oraz reumatoidalne zapalenie stawów należą do przewlekłych chorób zapalnych. Obie jednostki chorobowe mają pewne wspólne mechanizmy patologiczne. Na podstawie piśmiennictwa przedstawiono podobieństwa w patogenezie obu chorób. Poza tym opisano wyniki badań klinicznych stanu przyzębia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zapaleniem przyzębia (**Dent. Med. Probl. 2009, 46, 4, 465–469**).

Słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, reumatoidalne zapalenie stawów, cytokiny, szlak OPG/RANK/RANKL.

Abstract

Periodontitis and rheumatoid arthritis belong to the chronic destructive inflammatory diseases. Both entities have some common pathological mechanisms. The similarities in the pathogenesis of the two were presented basing on the available literature. Additionally, the clinical results in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis were presented (**Dent. Med. Probl. 2009, 46, 4, 465–469**).

Key words: periodontitis, rheumatoid arthritis, cytokines, OPG/RANK/RANKL system.

Zapalenia przyzębia oraz reumatoidalne zapalenie stawów należą do przewlekłych chorób zapalnych [1, 2]. Obie jednostki chorobowe mają pewne wspólne procesy patogenetyczne [3] oraz cechy immunologiczne, takie jak miejscowe profile cytokinowe, aktywność markera zapalenia (PGE₂, TNF- α , IL-1 β) [2, 4, 5, 6], powiązanie z HLA-DRB1 [7] lub polimorfizmy genów IL-1 β i TNF- α [8, 9]. W przebiegu obu chorób występuje akumulacja komórek zapalnych – limfocytów T i B, neutrofilów, monocytów oraz obrzęk tkankowy. Obie jednostki są modyfikowane przez różne czynniki [1].

Zapalenia przyzębia (*periodontitis* – p.) należą do przewlekłych chorób, charakteryzujących się stanem zapalnym tkanek podtrzymujących ząb oraz postępującą destrukcją włókien ozębnej i kości wyrostka zębodołowego. Do najczęstszych objawów zapaleń przyzębia należą: zmiana kształtu

i konsystencji dziąsła oraz krwawienie, obecność kieszonek przyzębnych, utrata przyczepu łącznotkankowego i kości wyrostka zębodołowego [3, 10]. Zapalenie przyzębia jest chorobą powodowaną przez wiele czynników. Do jego rozwoju są konieczne bakterie patogenne dla tkanek przyzębia oraz osłabiona odpowiedź gospodarza [1, 2]. Istotną rolę w powstawaniu *periodontitis* odgrywają też czynniki genetyczne, środowiskowe lub ryzyka – stres, palenie tytoniu, alkohol [11].

Reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.) jest natomiast przewlekłą destrukcyjną chorobą zapalną [1, 2], która charakteryzuje się niespecyficznym stanem zapalnym dużych stawów, prowadzącym do destrukcji struktur wewnątrz- i okołostawowych [3]. Etiologia choroby nie jest znana. Możliwe, że nie ma pojedynczej pierwotnej przyczyny r.z.s. [1]. Jednostka występuje u ok. 1% populacji (3 razy częściej u kobiet) i może rozpocząć

się w każdym wieku (głównie między 25. a 50. r.ż.) [2]. Najbardziej czułym objawem przedmiotowym jest bolesność uciskowa stawów i towarzyszy czynny stan zapalny z ich sztywnością. Często we wczesnych godzinach popołudniowych występuje także złe samopoczucie i zmęczenie. Mogą się pojawić podskórne guzki reumatoidalne, guzki w narządach wewnętrznych oraz zapalenie naczyń. R.z.s. podobnie jak zapalenie przyzębia, jest modyfikowane przez czynniki ogólnoustrojowe, genetyczne i środowiskowe [1].

Wyróżnia się także przewlekłe zapalenie stawów rozpoczynające się przed 16. rokiem życia i trwające przynajmniej 6 tygodni, które jest określane jako młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – m.i.z.s. [12, 13]. Zdaniem Reicherta et al. [14] m.i.z.s. może także stanowić ryzyko wystąpienia zapalenia przyzębia. Związek między m.i.z.s. i *periodontitis* być może jest spowodowany dysregulacją odpowiedzi immunozapalnej [15]. Reakcje krzyżowe między patogenami wywołującymi zapalenie przyzębia i ludzką immunoglobuliną G mogą prowadzić do tworzenia autoprzeciwciał, takich jak czynnik reumatyczny, którym jest przeciwciało IgM [16, 17]. Co więcej, enzymy wydzielane przez bakterie będące periodontopatogenami mogą bezpośrednio prowadzić do zapalenia wewnątrzstawowego [18].

Choroby przyzębia i ich mechanizm reakcji zapalnych objawiają się destrukcją tkanek i kości w sposób podobny do występującej w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W obu jednostkach chorobowych reakcja zapalna pojawia się w obszarze zbudowanym z tkanki łącznej i kości, z aktywacją komplementu, wytwarzaniem cytokin i uwalnianiem innych zapalnych produktów komórkowych. Większość badań wskazuje na wpływ r.z.s. na p., ale piśmiennictwo na temat ogólnego wpływu leczenia periodontologicznego na przebieg r.z.s. jest wciąż niedostateczne [19].

Zarówno zapalenie przyzębia, jak i reumatoidalne zapalenie stawów mają wspólne mechanizmy patologiczne [1]. Zauważalne są podobieństwa w patogenie obu chorób na poziomie komórkowym i molekularnym [4]. Coraz więcej jest dowodów na to, że obie choroby są wynikiem zaburzenia równowagi między cytokinamiprozapalnymi i przeciwzapalnymi i [6].

Związek między zapaleniem przyzębia a reumatoidalnym zapaleniem stawów może być odzwierciedleniem wspólnej odpowiedzi zapalnej [20]. Cytokiny prozapalne takie jak TNF- α , IL-1, -6, GM-CSF i chemokina IL-18 występują miejscowo w dużej ilości u pacjentów chorych na r.z.s. bez względu na terapię [21]. Podobne profile cytokin do r.z.s. ma również *periodontitis* [2, 5]. Identyfikacja jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów

postęp choroby następuje pod wpływem dużych stężeń cytokin prozapalnych IL-1 β i TNF- α oraz małych IL-10 i TGF- β hamujących odpowiedź zapalną [1, 2]. IL-1, -6, TNF- α wytwarzane początkowo przez makrofagi i fibroblasty, biorą udział w inicjacji odpowiedzi immunologicznej i mają duży wpływ na wiele komórek, prowadząc do proliferacji komórki, zwiększenia aktywności prostaglandyny i proteazy niszczącej matrycę oraz do resorpcji kości. Cytokiny te razem z małym stężeniem inhibitorów tkankowych metaloproteinaz – TIMPs i dużym stężeniem metaloproteinaz (MMPs i PGE₂) są związane ze stanami aktywnymi zapalenia przyzębia [1] oraz reumatoidalnego zapalenia stawów [2, 21]. Widoczna destrukcja tkanek miękkich i twardych w przebiegu r.z.s. jest rezultatem nie tylko dużego stężenia cytokin, ale także utrzymującej się obecności innych molekuł uwalnianych przez obecne w miejscu zapalenia lub migrujące komórki. Współdziałające między sobą mediatory zapalenia wywołują degradację kolagenu i proteoglikanu. W patogenie r.z.s. ważne znaczenie ma również wytwarzanie PGE₂ oraz uwalnianie enzymów związanych z neutrofilami (elastazy neutrofilowej i β -glukuronidazy) oraz sekrecja metaloproteinaz matrycy przez makrofagi i komórki maziowe [1].

W obu jednostkach chorobowych uszkodzenie tkanek nie jest procesem jednorazowym, ale powtarzającym się, który stale jest dostosowywany przez odpowiedź gospodarza do czynników pobudzających stan zapalny. Destrukcja matrycy zewnątrzkomórkowej w obu chorobach jest uwarunkowana równowagą między metaloproteinazami (MMPs) i ich inhibitorami. Niszczenie kości jest wynikiem procesów resorpcji kości z udziałem PGE₂, IL-1, TNF- α , IL-6 jako mediatorów destrukcji kości.

Reumatoidalne zapalenie stawów i zapalenie przyzębia mają wyraźnie podobną patobiologię. Mikrobiologicznie przewlekła ekspozycja na lipopolisacharyd (wydzielane z patogenów periodontologicznych w biofilmie poddziąsłowym) może być źródłem superantygenów pobudzających kaskadę zapalną obserwowaną w r.z.s. Z powodu zaburzenia regulacji immunologicznej w przebiegu r.z.s. objawiającej się zwiększeniem ilości cytokin prozapalnych jako wyniku hiperodpowiedzi monocytów (cecha związana ze związkiem HLA), pacjenci chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, w obecności patogenów periodontologicznych i odpowiedniego środowiska miejscowego, mogą również być wrażliwi na postęp zapalenia przyzębia [2].

Obserwacje kliniczne sugerują, że istnieje zależność między rozległością i stopniem zaawansowania r.z.s. i p. [2]. Związek między *periodon-*

titis a reumatoidalnym zapaleniem stawów jest kontrowersyjny i na pewno nie jest przyczynowy [1, 20]. Być może obie choroby wynikają ze wspólnej dysregulacji odpowiedzi zapalnej gospodarza. Natura tego zaburzenia pozostaje nadal do wyjaśnienia. Wspólną ścieżką rozwoju zapalenia przyzębia i reumatoidalnego zapalenia stawów być może jest aktywacja osteoklastów i zmiany naczyniowe. Kluczowymi czynnikami regulującymi tworzenie i aktywację osteoklastu są – molekula RANKL i jej receptor RANK. Kiedy RANKL łączy się z RANK na powierzchni prekursorów osteoklastów, komórki te różnicują się do dojrzałych form osteoklastów. RANKL razem z M-CSF (czynnikiem stymulującym kolonie makrofagów) są wymagane do tworzenia osteoklastów [1].

R.z.s. i p. są związane ze zwiększeniem aktywności osteoklastów. Właściwe dojrzewanie i funkcjonowanie osteoklastów jest regulowane przez szlak, w skład którego wchodzi: osteoprotegeryna (OPG), receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (RANK) oraz ligand RANK (RANKL). Równowaga między ilością RANKL i OPG wpływa na różnicowanie, dojrzewanie i aktywność osteoklastów, decydując o intensywności resorpcji kości. W przypadku przewagi RANKL nad OPG poziom resorpcji kości jest patologicznie podwyższony.

RANKL należy do rodziny białkowych czynników martwicy nowotworów (TNF) i nie jest tak powszechnym białkiem jak OPG. Wytwarzany jest przez dojrzałe osteoblasty i ich prekursory oraz przez zaktywowane limfocyty T.

Pierwszymi czynnikami na szlaku dojrzewania osteoklastów są polipeptydowy czynnik wzrostu (CSF-1) oraz czynnik transkrypcyjny (PU.1). Czynniki te stymulują także komórki prekursorowe osteoklastów do proliferacji. Do dalszego różnicowania się komórek jest niezbędny RANKL, który po związaniu się z RANK wyzwala kaskadę sygnałową wewnątrz komórki dojrzewającego osteoklasta, co prowadzi do powstania w pełni aktywnej komórki resorbującej kość [22].

OPG jest natomiast białkiem należącym do rodziny receptorowych czynników martwicy nowotworów (TNFR) i jest wytwarzany m.in. przez elementy układu krwionośnego, płuca, nerki, a także kości i komórki odpornościowe. OPG ma zdolność wiązania się z RANKL (stanowi jego rozpuszczalny receptor), co uniemożliwia wiązanie się RANKL z RANK i w konsekwencji zatrzymuje cały szlak dojrzewania osteoklastów już na jego początkowych etapach.

Uczestnictwo szlaku RANKL/RANK/OPG stwierdzono w wielu patomechanizmach schorzeń kostnych, m.in. chorób kości związanych z proce-

sem zapalnym, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów lub stany zapalne przyzębia; w obu chorobach występuje zwiększenie ekspresji RANKL [22, 23] oraz zmniejszenie OPG [1].

Osoby chore na r.z.s. są bardziej narażone na problemy periodontologiczne niż osoby zdrowe. Dotyczy ich także większe prawdopodobieństwo zachorowania na ciężkie zapalenie przyzębia. Pacjenci z *periodontitis* wydają się mieć większą podatność na r.z.s. (3.9%) w porównaniu z ogólną populacją (1%) [1, 4, 20].

Bartold et al. [1] stwierdzili, że mimo iż pacjenci z r.z.s. nie mieli gorszej higieny jamy ustnej, to wielu z nich miało znaczącą destrukcję tkanek przyzębia [20], chociaż przyjmowali niesteroidowe leki przeciwzapalne czy immunosupresanty.

Mercado et al. [20] oceniali wskaźnik płytki bakteryjnej i wskaźnik krwawienia z dziąseł u pacjentów z r.z.s. i osób ogólnie zdrowych. Wyniki ich badań dotyczące tych wskaźników nie wykazały różnic między pacjentami obu grup. W grupie osób chorych na r.z.s. w porównaniu z grupą osób ogólnie zdrowych stwierdzili natomiast więcej utraconych zębów oraz większy odsetek osób ze średnią do ciężkiej utratą kości wyrostka zębodołowego, a także z kieszonkami przyzębnymi o głębokości powyżej 6 mm. Wykazali także, że pacjenci z r.z.s. i jednocześnie ciężkim do umiarkowanego zapaleniem przyzębia przewlekłym (p.) mają większe stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, a mniejsze OB w porównaniu z pacjentami z r.z.s. bez zapalenia przyzębia lub z łagodnym zapaleniem przyzębia. Okazało się także, że w grupie osób z r.z.s. występuje dwukrotnie większe ryzyko ciężkiego do umiarkowanego zapalenia przyzębia przewlekłego w porównaniu z osobami ogólnie zdrowymi.

De Pablo et al. [3] stwierdzili, że u osób chorych na r.z.s. istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby przyzębia zależnie od wieku, płci, rasy lub palenia papierosów. Badania tych autorów wykazały, że pacjenci z r.z.s. są 2-krotnie częściej narażeni na bezzębie. Okazało się również, że pacjenci rzadziej korzystali z wizyt stomatologicznych w porównaniu do pacjentów ogólnie zdrowych. Co ciekawe, nie występowała natomiast różnica w częstości wizyt stomatologicznych wśród osób cierpiących na r.z.s. z *periodontitis* i bez *periodontitis*. Szczególnie silny związek z całkowitą utratą uzębienia występował u osób seropozytywnych z r.z.s. Pacjenci ci byli bowiem częściej bezzębni [3].

Około 30% czynnika genetycznego r.z.s. stanowią geny HLA i płęć, choć geny cytokinowe czy receptory limfocytów T mają także swój udział w genetycznej predyspozycji do r.z.s. [1]. Polimorfizm genu HLA wpływa na odpowiedź im-

munologiczną na bakterie. Opisywano powiązania alleli HLA klasy I i II zarówno z *periodontitis*, jak i m.i.z.s. [14].

Po raz pierwszy Reichert et al. [14] w badaniu skupili się na wspólnym podłożu HLA w przypadku m.i.z.s. oraz *periodontitis*. Autorzy założyli, że zależna od HLA odpowiedź immunologiczna na periopatogeny może wpływać na „ścieżkę” obu chorób. W badaniu kobiet chorujących na m.i.z.s. oraz zapalenie przyzębia przewlekłe stwierdzili, że częściej występuje HLA-DRB3, ale częstość występowania HLA-DRB3* u pacjentek z m.i.z.s. i przewlekłym zapaleniem przyzębia w porównaniu z pacjentkami z m.i.z.s. bez p. jest większa. Zwiększona ekspresja HLA-DRB3 razem z HLA-A*01 nasila prawdopodobieństwo zapalenia przyzębia w grupie pacjentów chorych na m.i.z.s. Wzrost ekspresji HLA-DRB3*(DR52) jest pozytywnie powiązany z zapaleniem stawów i przewlekłym zapaleniem przyzębia oraz jest przypuszczalnym wskaźnikiem ryzyka m.i.z.s. i przewlekłej postaci wśród kobiet [14].

Miranda et al. [13] oceniali stan przyzębia u pacjentów z m.i.z.s. przez 2 lata. Badali wpływ aktywności choroby reumatycznej i leków antyreumatycznych na wskaźniki kliniczne i immunologiczne zapalenia przyzębia. Stwierdzili, że nie było różnic klinicznych i laboratoryjnych w stanie zapalnym przyzębia między pacjentami z m.i.z.s. i grupą osób ogólnie zdrowych. Może to wskazywać, że długotrwałe reumatologiczne leczenie nie wpływa na stan przyzębia [13].

Również Reichert et al. [24] badali przyzębie u pacjentów chorych na m.i.z.s. i ogólnie zdrowych, uwzględniając stan higieny jamy ustnej (wskaźnik AP), stan zapalny dziąseł (zmodyfikowany wskaźnik SBI wg Mühlemanna i Sona) oraz utratę przyczepu łącznotkankowego (CAL). Wyszunęli wniosek, że w przypadku dobrej higieny jamy ustnej m.i.z.s. nie jest czynnikiem ryzyka dla zapalenia przyzębia.

Podobnie Miranda et al. [15] porównywali stan przyzębia u osób chorych na m.i.z.s. i osób ogólnie zdrowych (grupa kontrolna). U osób młodych z m.i.z.s. obserwowano większą utratę przyczepu łącznotkankowego niż u osób z grupy kontrolnej mimo podobnej ilości płytki bakteryjnej i podobnego poziomu krwawienia z dziąseł. Wykazali, że istnieje powiązanie między występowaniem zapalenia przyzębia a m.i.z.s. Zależność ta jest prawdopodobnie spowodowana wspólną dysregulacją odpowiedzi immunologiczno-zapalnej zarówno w grupie pacjentów chorych na m.i.z.s., jak i p. mimo różnej etiologii [15].

Innym wspólnym mechanizmem patologicznym występującym w p. i m.i.z.s., sugerowanym przez Mercado et al. [20], jest stan hipersekcji monocytowej. Pobudzenie osi monocyt/limfocyt może wywoływać nadmierne wydzielanie cytokin pozapalnych (IL-1 β , TNF- α i IL-6), co w konsekwencji prowadzi do stymulacji enzymów degradujących tkanki przyzębia i stawów [15].

W innych badaniach m.i.z.s. jest przedstawiane jako możliwy czynnik ryzyka dla zapalenia dziąseł lub zapalenia przyzębia [15, 25, 26]. Choroba przyzębia może natomiast mieć wpływ na chorobę reumatyczną [4, 17].

Wyniki różnych badań dotyczących związku między p. a r.z.s. mogą być sprzeczne, dlatego są konieczne dalsze badania kliniczne i laboratoryjne, dokładnie kontrolowane i długoterminowe, które wyjaśniłyby naturę i możliwe mechanizmy interakcji między tymi dwoma przewlekłymi chorobami zapalnymi [1, 2, 27].

Niezależnie od tego, jaki jest związek między reumatoidalnym zapaleniem stawów i zapaleniem przyzębia, sugeruje się, że choroby przyzębia i utrata zębów są bardziej powszechne u pacjentów chorych na r.z.s. Lekarze reumatolodzy powinni zalecać każdemu pacjentowi z r.z.s. dodatkowo wizytę u lekarza periodontologa [3].

Piśmiennictwo

- [1] BARTOLD P.M., MARSHALL R.I., HAYNES D.R. : Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J. Periodontol.* 2005, 76, 2066–2074.
- [2] MERCADO F.B., MARSHALL R.I., BARTOLD P.M.: Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J. Clin. Periodontol.* 2003, 30, 761–772.
- [3] DE PABLO P., DIETRICH T., MCALINDON T.E.: Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J. Rheumatol.* 2008, 35, 70–76.
- [4] MERCADO F., MARSHALL R.I., KLESTOV A.C., BARTOLD P.M.: Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J. Clin. Periodontol.* 2000, 27, 267–272.
- [5] GREENWALD R.A., KIRKWOOD K.: Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies). *J. Rheumatol.* 1999, 26, 1650–1653.
- [6] BOZKURT F.Y., YETKIN AY Z., BERKER E., TEPE E. AKKUŞ S.: Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine* 2006, 35, 180–185.
- [7] MAROTTE H., FARGE P., GAUDIN P., ALEXANDRE C., MOUGIN B., MIOSSEC P.: The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 65, 905–909. E-pub 2005, Nov 10.

- [8] KORNMAN K.S., CRANE A., WANG H.Y., DI GIOVINE F.S., NEWMAN M.G., PIRK F.W., WILSON T.G. JR, HIGGINBOTTOM F.L., DUFF G.W.: The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 1997, 24, 72–77.
- [9] BRINKMAN B.M., HUIZINGA T.W., KURBAN S.S., VAN DER VELDE E.A., SCHREUDER G.M., HAZES J.M., BREEDVELD F.C., VERWEIJ C.L.: Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: association with susceptibility to, or severity of, disease? *Br. J. Rheumatol.* 1997, 36, 516–521.
- [10] GÓRSKA R., BORAKOWSKA-SIENNICKA M.: Nowa klasyfikacja chorób przyzębia – przewlekłe zapalenia przyzębia. *Stomat. Współ.* 2001, 8, 4, 18–22.
- [11] KONOPKA T.: Czynniki ryzyka rozwoju zapaleń przyzębia. *Stomat. Współ.* 1998, 5, 415–419.
- [12] PETTY R.E., SOUTHWOOD T.R., BAUM J., BHETTAY E., GLASS D.N., MANNERS P., MALDONADO-COCCO J., SUAREZ-ALMAZOR M., OROZCO-ALCALA J., PRIEUR A.M.: Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J. Rheumatol.* 1998, 25, 1991–1994.
- [13] MIRANDA L.A., BRAGA F., FISCHER R.G., SZTAJNBOK F.R., FIGUEREDO C.M., GUSTAFSSON A.: Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Periodontol.* 2006, 77, 1695–1700.
- [14] REICHERT S., STEIN J., FUCHS C., JOHN V., SCHALLER H.G., MACHULLA H.K.: Are there common human leucocyte antigen associations in juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J. Clin. Periodontol.* 2007, 34, 492–498.
- [15] MIRANDA L.A., FISCHER R.G., SZTAJNBOK F.R., FIGUEREDO C.M., GUSTAFSSON A.: Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Clin. Periodontol.* 2003, 30, 969–974.
- [16] THÉ J., EBERSOLE J.L.: Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J. Clin. Immunol.* 1991, 11, 132–142.
- [17] THÉ J., EBERSOLE J.L.: Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. *Oral. Dis.* 1996, 2, 253–262.
- [18] ROSENSTEIN E.D., GREENWALD R.A., KUSHNER L.J., WEISSMANN G.: Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004, 28, 311–318.
- [19] RIBEIRO J., LEÃO A., NOVAES A.B.: Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Periodontol.* 2005, 32, 412–416.
- [20] MERCADO F.B., MARSHALL R.I., KLESTOV A.C., BARTOLD P.M.: Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J. Periodontol.* 2001, 72, 779–787.
- [21] FELDMANN M., BRENNAN F.M., MAINI R.N.: Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 1996, 14, 397–440.
- [22] KRYŚKIEWICZ E., LORENC R.S.: Szlak RANKL/RANK/OPG i jego znaczenie w fizjologii i patologii kości. *Terapia* 2006, 14, 58–63.
- [23] STAWIŃSKA N.: Aktywność komórek prekursorowych osteoblastów pochodzących z krwi obwodowej pacjentów z periodontopatią. Praca doktorska. Wrocław 2008.
- [24] REICHERT S., MACHULLA H.K., FUCHS C., JOHN V., SCHALLER H.G., STEIN J.: Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *J. Clin. Periodontol.* 2006, 33, 317–323.
- [25] SAVIOLI C., SILVA C.A., CHING L.H., CAMPOS L.M., PRADO E.F., SIQUEIRA J.T.: Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo* 2004, 59, 93–98.
- [26] AHMED N., BLOCH-ZUPAN A., MURRAY K.J., CALVERT M., ROBERTS G.J., LUCAS V.S.: Oral health of children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2004, 31, 1639–1643.
- [27] BIYIKOĞLU B., BUDUNELI N., KARDEŞLER L., AKSU K., ODER G., KÜTÜKÇÜLER N.: Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2006, 33, 605–611.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Mazurek-Mochol
Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii
Pomorska Akademia Medyczna
al. Powstańców Wlkp. 72, blok B
71-111 Szczecin
tel./faks: + 48 91 466 1744

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.07.2009 r.

Po recenzji: 29.09.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 5.10.2009 r.

Received: 13.07.2009

Revised: 29.09.2009

Accepted: 5.10.2009