

بررسی رابطه‌ی بیماری پریدونتال با سطح سرمی IL-۱۷ در مبتلایان به آرتریت روماتوئید

فرین کیانی یزدی*، شاهین ستوده مرام**، سارا معصومی***، اسکندر کمالی سروستانی****، الهام افلاکی*****

* استادیار گروه پریدنتیکس، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز، شیراز، ایران
 ** ارتودنتیست، عضو مرکز تحقیقات ارتودنسی، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز، شیراز، ایران
 *** استادیار گروه پریدنتیکس، واحد بین الملل دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز، شیراز، ایران
 **** استاد مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 ***** استادیار گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

بیان مساله: شواهد متعددی در خصوص وجود و نقش IL-۱۷ در پاتوژنز آرتریت روماتوئید و پریدونتیت مزمن وجود دارد. IL-۱۷ توسط سلول‌های Th ترشح می‌شود.

هدف: هدف از این پژوهش، بررسی وضعیت پریدونتال بیماران آرتریت روماتوئید و ارتباط آن با سطح سرمی IL-۱۷ در مقایسه با مبتلایان به پریدونتیت مزمن بود.

مواد و روش: در این پژوهش مورد-شاهدی سطح سرمی IL-۱۷ در ۳۷ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۳۰ فرد طبیعی به روش RFLP-PCR و الیزا تعیین، بررسی و مقایسه گردید. در هر دو گروه بیمار، معیارهای بالینی پریدونتال مانند عمق پاکت پریدونتال (PPD)، سطح اتصال‌های بالینی (CAL)، نمایه‌ی خونریزی (BI) و پلاک (PI) بررسی و مقایسه شد. در این پژوهش از آزمون کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) برای بررسی سطح سرمی IL-۱۷ استفاده گردید.

یافته‌ها: در این بررسی، ارتباط آماری معنادار میان یافته‌های پاراکلینیکی گوناگون (همچون CRP، RF و ESR) و سن آغاز بیماری RA یافت نشد. بالاترین سطح سرمی IL-۱۷ در بیماران RA با پریدونتیت متوسط و شدید دیده شد ($p = 0/13$). شیوع و شدت بیماری پریدونتیت در گروه آزمایش بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: بیماران آرتریت روماتوئید، مستعد ابتلا به پریدونتیت شدید هستند و سطح سرمی IL-۱۷ ارتباط مثبتی با شدت بیماری پریدونتیت در مبتلایان به آرتریت روماتوئید دارد.

واژگان کلیدی: سطح سرمی IL-۱۷، آرتریت روماتوئید، پریدونتیت مزمن

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۱/۲۹، تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۱۲/۲، ۳۹۸-۴۰۷، *J Dent Shiraz Univ Med Sci 2012; Supplement*: مقاله‌ی پژوهشی اصیل

نویسنده‌ی مسوول مکاتبات: سارا معصومی. شیراز، واحد بین الملل دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز. تلفن: ۰۷۱۱-۷۲۵۹۱۲۴. دورنگار: ۰۷۱۱-۷۲۵۹۱۲۴. پست الکترونیک: shahin2110@yahoo.com

درآمد

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis (RA)) شایع‌ترین بیماری التهابی مفاصل در انسان است که به طور متوسط یک درصد افراد جامعه را مبتلا می‌کند. با وجود پیشرفت‌های علوم پزشکی هنوز علت واقعی این بیماری شناخته نشده است. گرچه اهمیت RA به دلیل درگیری مزمن مفاصل است ولی افزون بر مفاصل بیشتر سیستم‌های بدن می‌توانند مبتلا گردند و به علاوه در شمار چشمگیری از مبتلایان تخریب مفصل ایجاد شده سبب محدودیت در انجام فعالیت‌های شخصی و شغلی می‌گردد. این بیماری در زنان دو تا سه برابر بیشتر از مردان گزارش شده است.^(۱) پریدونتیت یک بیماری چند عاملی است که توسط پلاک میکروبی آغاز می‌شود، ولی گسترش و شدت آن بستگی به عوامل محیطی، بیماری‌های اکتسابی و استعداد ژنتیکی دارد. تخریب بافت‌های نگهدارنده‌ی دندان، لقی دندان و از دست رفتن آن از مهم‌ترین عوارض این بیماری به شمار می‌روند.^(۲) شباهت‌هایی میان RA و پریدونتیت وجود دارد. در هر دو بیماری به علت تجمع سلول‌های التهابی در مایع مجاور استخوان و سیتوکاین‌های پیش التهابی نشانه‌هایی همچون درد، تورم، حساسیت و تخریب استخوان رخ می‌دهد. IL-17 یک سیتوکاین پیش‌التهابی برگرفته شده از T-cell است^(۳)، که نقشی مهم در آسیب‌های التهابی و بیماری‌های اتوایمیون و همچنین یک نقش سینرژیک با TNF- α و IL-1 در التهاب و تخریب در بیماری RA و پریدونتیت دارد. IL-17 یک پلی‌پپتید گلیکوزیله، هومودیمریک (Homodimeric) به وزن ۳۰ تا ۳۵ کیلو دالتون (KD) است که توسط زیر مجموعه‌ای تازه از CD4 \pm CD4۵ با عنوان TH۱۷ تولید می‌شود. IL-17 به مقادیر بالایی در مایع سینوویال بیماران RA و مایع شیار لته‌ای (Gingival Crevicular Fluid (GCF)) بیماران پریدونتیت یافت می‌شود.^(۴)

پرادپ (Pradeep) و همکاران، به بررسی نقش IL-17 و IL-18 در سلامت و بیماری پریدونتال پرداختند. در این پژوهش، ۶۰ بیمار به ۴ گروه سالم، ژنویت، پریدونتیت مزمن و بیماران پس از درمان تقسیم گردیدند. GCF گردآوری شده از افراد با روش جاذب ایمنی مرتبط با آنزیم (Enzyme-linked immunosorbent) ارزیابی شد. پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که میزان IL-18 در GCF با افزایش شدت و پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد در حالی که میزان اندکی از IL-17 در GCF دیده شد. پرادپ و

همکاران بیان کردند که نبود IL-17 در GCF را به عنوان نمایه‌ی پریدونتال (نشانگر زیست‌شناختی) در طی پیشرفت بیماری (دست کم در جمعیت هند) نمی‌توان در نظر گرفت ولی IL-18 یک نشانگر خوب التهابی است.^(۵)

پابلو (Pablo) و همکاران، به بررسی میزان شیوع پریدونتیت در بیماری سیستمیک روماتوئید پرداختند و به این نتیجه رسیدند که میزان پریدونتیت و از دست رفتن دندان‌ها در افراد دارای بیماری RA شایع‌تر است. این پژوهشگران بیان کردند که پریدونتیت می‌تواند به عنوان عامل علتی در آغاز، ادامه و برقراری پاسخ‌های اتوایمیون التهابی در بیماران RA عمل نماید.^(۶)

پایشون (Pischon) و همکاران، در پژوهشی به بررسی ارتباط میان RA با بهداشت دهان و پریدونتیت پرداختند. در این پژوهش، ۱۰۹ فرد (۵۷ بیمار RA و ۵۲ نفر سالم) بررسی گردیدند و نمایه‌ی پلاک (PI)، خونریزی (GI)، عمق پاکت پریدونتال (PPD)، سطح چسبندگی‌های بالینی (CAL) و میزان عمق پروبینگ (BOP) آنها اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که بیماران آرتریت روماتوئید، PPD و CAL بیشتری در مقایسه با گروه شاهد دارند. همچنین GI، PI، BOP در گروه RA بیشتر از گروه شاهد بود.^(۷)

یتکین (Yetkin) و همکاران، با بررسی بر روی ۴۰ بیمار پریدونتیت مزمن و ۲۰ فرد سالم به بررسی نقش نسبت IL-11 و IL-17 در پاتوژنز پریدونتیت پرداختند و نتیجه گرفتند که نسبت غلظت IL-11 به IL-17 در افراد دارای پاکت عمیق‌تر کمتر است.^(۸) کولیک (Colic) و همکاران نیز، به بررسی نقش IL-17 در تشدید آسیب‌های التهابی مزمن پرداختند و به این نتیجه رسیدند که IL-17 با تحریک تولید IL-8 نقشی مهم در افزایش شدت التهاب مزمن دارد.^(۹) ورنال (Vernal) و همکاران نیز، به بررسی میزان IL-17 در GCF و کشت سلولی از لته‌ی بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن پرداختند و به این نتیجه رسیدند که میزان بالاتری از IL-17 در GCF و کشت سلولی لته‌ی افراد دارای پریدونتیت نسبت به افراد سالم وجود دارد.^(۱۰)

IL-17 از سیتوکین‌های کلیدی در پاتوژنز دو بیماری پریدونتیت و RA است. هدف از این پژوهش، در گام نخست، بررسی وضعیت پریدونتال بیماران مبتلا به RA بود تا در صورت بالا بودن شیوع پریدونتیت، راهکارهای پیشگیری و درمانی مناسب‌تری جهت این افراد انجام گردد. همچنین، اندازه‌گیری

میزان IL-17 در سرم افراد مبتلا به RA و گروه شاهد سالم (بدون RA) انجام شد.

مواد و روش

این پژوهش آزمایش - شاهدهی، بر روی ۱۴۲ فرد مبتلا به RA به عنوان گروه آزمایش (شامل ۱۰۰ زن و ۴۲ مرد در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۷ و با متوسط سنی $45/95 \pm 9/87$) و ۱۰۶ فرد سالم (بدون RA) (شامل ۷۴ زن و ۳۲ مرد با متوسط سنی $39/25 \pm 1$) به عنوان گروه شاهد انجام شد.

گروه آزمایش شامل افرادی بودند که بر پایه‌ی معیارهای انجمن روماتوئید آمریکا (American Rheumatoid Association) (۱۹۹۲) به عنوان بیمار مبتلا به RA تشخیص داده شده بودند و در مرکز درمانی شهید مطهری شهر شیراز تحت درمان بودند. پیشینه‌ی ابتلا به بیماری RA یک تا ۲۰ سال و متوسط دوره‌ی ابتلا $7 \pm 4/3$ بود (جدول ۱).

گروه شاهد شامل افراد سالمی بودند که پیشینه‌ی ابتلا به بیماری RA را نداشتند و نشانه‌ی این بیماری را آشکار نمی‌نمودند. این افراد از میان کارمندان درمانگاه شهید مطهری و دانشکده‌ی دندانپزشکی شیراز و مراجعه‌کنندگان به دانشکده‌ی دندانپزشکی (به جز بخش پرودنتولوژی) انتخاب شدند (جدول ۲). از هر دو گروه جهت انجام معاینه‌های پرودنتال و آزمایش خون، رضایت نامه‌ی کتبی گرفته شد. ویژگی‌های کنار گذاشته شدن از طرح،

موارد زیر را در بر می‌گرفت:

- وجود بیماری‌هایی که روی تظاهرات پرودنتیت اثر گذار باشند، همچون دیابت نوع یک و دو، استئوپروز، ناهنجاری‌های دستگاه ایمنی، بیماری‌های خونی
- مصرف داروهایی که روی بافت پرودنشیوم اثر گذار باشند، همچون فنی توئین، سیکلوسپورین - داروهای بلاک‌کننده‌ی کانال کلسیم
- مصرف داروها و یا وجود بیماری‌هایی که نیاز به پروفیلاکسی و یا تعدیل دارو پیش از انجام معاینه‌های پرودنتال داشته باشند
- مصرف آنتی‌بیوتیک طی سه ماه گذشته
- انجام درمان‌های پرودنتال طی شش ماه گذشته
- زنان باردار یا شیرده
- مصرف دخانیات
- از دست دادن بیشتر از ۱۲ دندان.

معاینه‌های دهانی نیز، بر روی همه‌ی افراد مورد بررسی معاینه‌های دهانی موارد زیر را در بر می‌گرفت:

ثبت شمار دندان‌های باقیمانده، اندازه‌گیری عمق پاکت از لبه‌ی لثه تا عمق پاکت در سه نقطه از سطح باکال و سه نقطه از سطح لینگوال، اندازه‌گیری سطح اتصالات بالینی از جای برخورد سمان و مینا تا عمق پاکت، ثبت نمایه‌ی پلاک او لیاری (PI O'Leary) و ثبت نمایه‌ی خونریزی لنوکس (BI Lenox).

جدول ۱ وضعیت عوامل بالینی پرودنتال در گروه آزمایش

Severe	Moderate	Mild	Normal	Characteristics
۴۸/۶±۸/۹	۴۷/۷±۱۰	۴۴/۴±۸/۶	۴۶/۹±۱۲	سن (میانگین ± انحراف معیار)
(n=۳۴)	(n=۴۲)	(n=۳۴)	(n=۳۲)	زن / مرد
۱۲/۲۲	۱۲/۳۰	۱۱/۲۳	۷/۲۵	شماره دندان (میانگین ± انحراف معیار)
۲۱/۱±۳/۵	۲۲/۷±۳/۱	۲۴/۶±۴/۱	۲۵/۳±۳/۷	اندازه‌گیری‌های عمق پاکت (میلی متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۵/۶±۰/۲	۴/۸±۰/۳	۴/۵±۰/۲	۲/۹±۰/۳	سطح اتصالات بالینی با پروب (میلی متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۵/۷±۰/۴	۴/۵±۰/۳	۳/۸±۰/۴	۲/۰±۰/۵	نمایه‌ی پلاک (میانگین ± انحراف معیار)
۸۲/۳±۲/۲	۷۲/۷±۲/۹	۵۷/۴±۵/۳	۴۱/۴±۴/۶	نمایه‌ی خونریزی (درصد) (میانگین ± انحراف معیار)
۸۴/۲±۶/۷	۷۳/۳±۸/۲	۵۹/۳±۵/۹	۵۱/۷±۶/۶	

جدول ۲ وضعیت عوامل بالینی پرودنتال در گروه شاهد

Severe	Moderate	Mild	Normal	Characteristics
۴۴/۵±۱۰/۵	۳۷/۴±۱۱/۳	۳۰/۳±۸/۹	۴۴/۲±۸/۱۱	سن (میانگین ± انحراف معیار)
(n=۲۹)	(n=۳۴)	(n=۲۴)	(n=۱۹)	زن / مرد
۱۱/۱۸	۷/۲۷	۸/۱۶	۶/۱۳	شماره دندان (میانگین ± انحراف معیار)
۲۴/۷±۴/۱	۲۵/۸±۳/۹	۲۵/۹±۳/۵	۳/۴±۲۶/۴	اندازه‌گیری‌های عمق پاکت (میلی متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۵/۲±۰/۲	۴/۴±۰/۲	۳/۹±۰/۳	۲/۸±۰/۲	سطح اتصالات بالینی با پروب (میلی متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۵/۳±۰/۲	۴/۲±۰/۲	۳/۲±۰/۳	۱/۹±۰/۴	نمایه‌ی پلاک (میانگین ± انحراف معیار)
۷۸/۵±۴/۵	۶۹/۲±۴/۷	۵۳/۷±۳/۳	۳۹/۳±۵/۳	نمایه‌ی خونریزی (درصد) (میانگین ± انحراف معیار)
۷۹/۴±۶/۲	۶۹/۷±۷/۶	۵۳/۱±۵/۳	۴۷/۵±۵/۸	

جدول ۳ بررسی وضعیت سطح سرمی IL-17 در ارتباط با شدت پریدونتیت در گروه آزمایش (آزمون تی)

P-Value	Serum		شدت پریدونتیت
	میانگین	شمار	
۰/۰۱۳	۲/۳۴۶	۱۶	طبیعی + پریدونتیت خفیف
	۲/۳۵۱	۲۱	پریدونتیت متوسط + پریدونتیت شدید

سطح سرمی IL-17 در گروه پریدونتیت متوسط و شدید نسبت به گروه طبیعی و خفیف بالاتر است (p = ۰/۰۱۳).

جدول ۴ بررسی وضعیت سطح سرمی IL-17 در ارتباط با شدت پریدونتیت در گروه شاهد (آزمون تی)

P-Value	Serum		شدت پریدونتیت
	میانگین	شمار	
۰/۰۲۶	۲/۳۵۲	۱۱	طبیعی + پریدونتیت خفیف
	۲/۳۶۰	۱۹	پریدونتیت متوسط + پریدونتیت شدید

سطح سرمی IL-17 در گروه پریدونتیت متوسط و شدید نسبت به گروه طبیعی و خفیف بالاتر است (p = ۰/۰۲۶).

اندازه‌گیری‌های عمق پاکت (PPD) و سطح اتصالات بالینی با پروب (CAL) و ویلیامز انجام گرفت. معاینه‌های بالا بر روی همه‌ی دندان‌ها به جز دندان‌های عقل انجام شد. افراد مورد بررسی بر پایه‌ی متوسط CAL در چهار گروه زیر مطابق با بررسی‌های کوماتسو (Komatsu)^(۱۱)، نیلسون (Nillson)^(۱۲)، کیم (Kim)^(۱۳) و پایشون^(۱۴) دسته‌بندی شدند:

طبیعی (Normal): ۳ میلی‌متر $CAL \leq$

پریدونتیت خفیف (Mild): ۴ میلی‌متر $CAL \leq$ ۳ میلی‌متر

پریدونتیت متوسط (Moderate): ۵ میلی‌متر $CAL \leq$ ۴ میلی‌متر

پریدونتیت شدید (Severe): ۵ میلی‌متر $CAL >$

متوسط شمار دندان‌ها، PPD، PI و BI نیز در هر فرد و سپس در هر گروه ارزیابی شد (جدول‌های شماره‌ی ۱ و ۲).

جهت انجام آزمایش‌های خونی از هر فرد ۱۰ سی‌سی خون فراهم و جهت تعیین سطح سرمی IL-17، RF (Rheumatoid Factor)، ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate)، CRP (C-Reactive Protein) و ژنوتیپ‌های مورد نظر به آزمایشگاه فرستاده شد. گفتنی است که معاینه‌های دهانی و اندازه‌گیری سطح سرمی IL-17 بر روی ۳۷ فرد از گروه آزمایش

جدول ۵ وضعیت سطح سرمی RF در ارتباط با عوامل بالینی در گروه آزمایش

P-Value	گروه‌های گوناگون		وضعیت پروب
	RF-	RF+	
۰/۰۱	n = ۱۹ (۶۷/۶ درصد)	n = ۱۱ (۳۲/۴ درصد)	طبیعی
	n = ۲۰ (۵۰ درصد)	n = ۱۷ (۵۰ درصد)	خفیف
۰/۰۱	n = ۱۸ (۴۲/۹ درصد)	n = ۲۴ (۵۷/۱ درصد)	متوسط
	n = ۸ (۲۵ درصد)	n = ۲۴ (۷۵ درصد)	شدید

و ۳۰ فرد از گروه شاهد انجام گرفت. از همه‌ی افراد مورد آزمایش ۱۰ سی‌سی نمونه‌ی خون سیاهرگی گرفته شد. ۳ سی‌سی خون جهت جدا سازی سرم استفاده گردید و در فریزر -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد جهت اندازه‌گیری IL-17 نگهداری شد. ۷ سی‌سی خون باقیمانده در لوله‌های دارای EDTA ۱۰ درصد ریخته شد تا از انعقاد خون جلوگیری گردد.

برای اندازه‌گیری سطح سرمی IL-17 از کیت الیزا شرکت ای بیوسنس (e Bioseince) استفاده شد. روش الیزای به کار گرفته شده روش ساندویچ در فاز جامه بود. مقادیر قابل اندازه‌گیری توسط این کیت میان ۴ پیکوگرم بر میلی لیتر (pg/ml) تا ۵۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر است.

یافته‌ها

افراد در هر یک از دو گروه آزمایش و شاهد به صورت انطباقی فرد به فرد از لحاظ جنسیت در محدوده‌ی سنی ۱۸ تا ۶۷ سال قرار داشتند. میانگین سنی ۱۴۲ نفر در گروه آزمایش ۴۵/۹۵ ± ۹/۸۷ و ۳۹/۲۵ ± ۱۲/۰۳ نفر در گروه شاهد بود. میزان سطح سرمی IL-17 در میان افراد با پریدونتیت متوسط و شدید بیماران RA نسبت به افراد با پریدونتیت ضعیف و

جدول ۶ وضعیت سطح سرمی CRP در ارتباط با عوامل بالینی در گروه آزمایش

P-Value	گروه‌های گوناگون		وضعیت پروب
	CRP-	CRP+	
۰/۰۴	n = ۱۹ (۵۵/۹ درصد)	n = ۱۵ (۴۴/۱ درصد)	طبیعی
	n = ۲۰ (۵۸/۸ درصد)	n = ۱۴ (۴۱/۲ درصد)	خفیف
۰/۰۴	n = ۱۵ (۳۵/۷ درصد)	n = ۲۷ (۶۴/۳ درصد)	متوسط
	n = ۱۰ (۳۱/۳ درصد)	n = ۲۲ (۶۸/۸ درصد)	شدید

ارتباط معنادار میان CRP⁺ با افزایش شدت پریدونتیت گزارش شد (p = ۰/۰۴).

است در برابر خطر ابتلا به پرودنتیت هم باشند و برعکس. در حقیقت اگر فردی از لحاظ سیستمیک مستعد به تغییرات در کارکرد سیستم ایمنی باشد یا متابولیسم بافت همبند در وی ناکارآمد باشد، در این صورت توانایی استعداد وی به بیماری‌های دیگری که در رابطه با ناهنجاری این کارکردها باشد بالا می‌رود^(۱۵).

پرودنتیت یک عامل خطر زا برای برخی بیماری‌های سیستمیک به شمار می‌رود و طیف گسترده‌ای از این بیماری‌ها از بیماری‌های قلبی عروقی تا دیابت را در بر می‌گیرد. التهاب موضعی درمان نشده در بیماری‌های مزمن، همچون پرودنتیت به گونه‌ی چشمگیری بر روی سلامت افراد موثر است. دستیابی به نقش التهاب مزمن چنین بیماری‌هایی در بروز برخی بیماری‌های سیستمیک به شناخت اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری‌های سیستمیک که شیوع آن‌ها رو به افزایش است، کمک می‌کند و می‌تواند راه‌گشایی جهت دستیابی به روش‌های درمانی نوین باشد^(۱۶).

با توجه به مباحث مطرح شده یکی از هدف‌های پژوهش کنونی بررسی وضعیت پرودنتال مبتلایان به RA بود. معیارهای بالینی پرودنتال مورد بررسی در این پژوهش همچون اندازه‌گیری عمق پاکت (PPD)، سطح اتصالات بالینی (CAL)، نمایه‌ی پلاک او لیاری (PI O'Leary) و نمایه‌ی خونریزی لنوکس بود. معاینه‌های بالا بر روی ۱۴۲ فرد مبتلا به RA و ۱۰۶ فرد سالم (بدون RA) به عنوان گروه شاهد انجام گرفت.

جهت تقسیم‌بندی بیماران از لحاظ شدت پرودنتیت طبقه‌بندی آرمیتج (Armitage)^(۱۷) مورد استفاده قرار نگرفت. زیرا در صورت استفاده از این تقسیم‌بندی پراکندگی مناسبی جهت واکاوی داده‌ها حاصل نمی‌شد، به گونه‌ای که شمار افراد طبیعی گروه‌های مورد بررسی که سطح چسبندگی‌های بالینی زیر یک میلی‌متر داشته باشند بسیار اندک می‌شد. همچنین، با مرور بررسی‌های گذشته مشخص گردید که هیچ یک از پژوهش‌های پیشین از این طبقه‌بندی استفاده ننموده‌اند. بنابراین بر پایه‌ی پژوهش‌های کوماتسو^(۱۱)، نیلسون^(۱۲)، کیم^(۱۳) و پایشون^(۷)، ۳ میلی‌متر $CAL <$ برای افراد طبیعی در نظر گرفته شده و تقسیم‌بندی شدت پرودنتیت نیز بر پایه‌ی بررسی‌های بالا بود. نتایج بررسی کنونی نشان داد که در گروه آزمایش میزان CAL^(۱۳) و PPD^(۱۳) ($p = 0/03$) در افراد با پرودنتیت متوسط تا شدید در مقایسه با همین افراد در گروه شاهد بالاتر است.

طبیعی بالاتر نشان داده شد ($p = 0/013$). در گروه شاهد نیز، یافته‌هایی همانند نتایج گروه آزمایش دیده شد ($p = 0/662$)، (جدول‌های ۳ و ۴). میزان شیوع پرودنتیت و درصد شیوع پرودنتیت شدید در افراد دارای RA نسبت به گروه شاهد شایع‌تر بود. در این پژوهش از آزمون کروسکال والیس برای بررسی سطح سرمی IL-17، برای بررسی سطح سرمی ESR و CRP با معیارهای گوناگون بالینی از آزمون کای اسکوار (Chi-Square) (جدول‌های ۵ و ۶) و برای بررسی سطح سرمی RF، با معیارهای گوناگون بالینی از آزمون آنوای یک سویه (One way ANOVA) استفاده شد (جدول ۷).

جدول ۷ وضعیت سطح سرمی ESR در ارتباط با عوامل بالینی در گروه آزمایش

ESR		آزمون آنوا
میانگین	انحراف معیار	
۱۷/۵	۹/۶	طبیعی
۲۳/۵	۱۴/۵	خفیف
۳۰/۲	۱۸/۷	متوسط
۴۱/۴	۲۲/۹	شدید
۲۸/۱	۱۹	جمع
-/۰۱		P-Value

ارتباط معنادار میان ESR با افزایش شدت پرودنتیت گزارش شد ($p = 0/01$).

بحث

آرتريت روماتويد (RA) و پرودنتیت، دو بیماری شایع هستند که در هر دو تخریب بافت به علت التهاب مزمن رخ می‌دهد. اتیولوژی این دو بیماری هنوز نامشخص است ولی به نظر می‌رسد که هر دو بیماری چند عاملی بوده و حاصل تداخل میان عوامل محیطی و یک میزبان مستعد ژنتیکی باشند. با وجود اتیولوژی متفاوت این دو بیماری، الگوهای همانندی از تخریب بافت نرم و سخت در هر دو بیماری مزمن دیده می‌شود^(۱۴).

بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که در هر دو بیماری جنبه‌های آسیب‌شناختی مشترک، تجمع سلول‌های التهابی (مانند نوتروفیل‌ها، سلول‌های B، T و مونوسیت‌ها) همراه با آزادسازی مدیاتورهای التهابی، ادما، پرولیفراسیون سلول‌های اندوتلیایی و تخریب ماتریکس دیده می‌شود که تحت تاثیر عوامل سیستمیک، ژنتیک و محیطی تعدیل می‌گردند.

به علت همانندی در پاتوژنز دو بیماری این فرضیه مطرح می‌شود که افرادی که در برابر خطر ابتلا به RA هستند ممکن

آماری معنادار میان شدت بیماری پریدنتیت و طول دوره‌ی ابتلا به RA یافت نشد. پایشون^(۷) نیز، در پژوهش خود ارتباطی میان افزایش CAL و شدت و دوره‌ی بیماری RA پیدا نکرد. گفتنی است که در بیشتر بررسی‌های پیشین ارتباط عوامل پریدنتال با مدت زمان ابتلا به RA بررسی نشده است. به گونه‌ی کلی می‌توان بیان نمود که نتایج به دست آمده از این پژوهش نشانگر یک ارتباط علتی میان دو بیماری RA و پریدنتیت نیست و تنها می‌توان این فرضیه را مطرح نمود که احتمال اینکه افراد مبتلا به RA به گونه‌های شدید پریدنتیت مبتلا شوند بیشتر است. علت آن را هم می‌توان پایه‌ی مشترک آسیب‌شناختی دو بیماری (با وجود اتیولوژی‌های گوناگون) بیان نمود که طی آن حساسیت سازمان‌های گوناگون جهت ابتلا به برخی بیماری‌های التهابی با پایه‌ی ژنتیکی بالاتر می‌رود. این فرضیه تحت عنوان فرضیه فعالیت بیش از حد منوسیت‌ها (Concept of monocytic hyperactivity) مطرح شده است که در هر دو بیماری تغییر در کارکرد محور لنفوسیت / مونوسیت و ناهنجاری در مسیر ملکولی پاسخ التهابی رخ می‌دهد و بخشی از تفاوت‌های فردی در شدت RA و پریدنتیت مربوط به تفاوت‌های فردی در محور بالاست^(۲۸).

همان‌گونه که اشاره شد بررسی پژوهش‌های پیشین ناهمخوانی‌هایی را در رابطه با میزان شیوع پریدنتیت و شدت آن (با توجه به معیارهای بالینی پریدنتال) در مبتلایان به RA نشان می‌دهد. علت این امر را می‌توان تفاوت‌های محیطی و نژادی در جمعیت‌های مورد بررسی، استاندارد نبودن و یکسان نبودن طبقه‌بندی مبتلایان به RA و پریدنتیت و وجود عوامل مخدوش‌گر در هر دو بیماری دانست. در ضمن، بیشتر بررسی‌های پیشین به صورت پژوهش‌های آزمایش-شاهدی با شمار نمونه‌های به نسبت کم بوده است. با توجه به ماهیت مزمن بودن هر دو بیماری پژوهش‌های کوهرت گسترده، به طور دقیق‌تری رابطه‌ی دو بیماری را مشخص می‌نماید.

همچنین در بیشتر بررسی‌ها به ناچار گروه شاهد از داوطلبان مراجعه کننده به مراکز درمانی/دانشگاهی و یا از کارمندان این مکان‌ها انتخاب شده‌اند. البته ممکن است این افراد نماینده‌ی واقعی افراد سالم (بدون نشانه‌های RA) نباشند و سبب ایجاد خطا (برآورد بیشتر یا کمتر از اندازه) در توجیه ارتباط میان دو بیماری RA و پریدنتیت شوند. به تازگی سایتوکین‌ها به علت

پژوهش‌های بالینی گوناگونی به بررسی وضعیت پریدنتال در بیماران RA پرداخته‌اند. از میان این پژوهش‌ها تنها جوسترم^(۱۶) و هلمینن-پاکال (Helminen-Pakkal)^(۱۴) و همکاران، به دلیل تفاوت‌های محیطی و نژادی و تعداد نمونه‌های کم در مطالعه هیچ ارتباطی را میان این دو بیماری گزارش نکردند. نتیجه‌ی بررسی کنونی با پژوهش‌های دیسیک (Dissick)^(۱۸) همخوانی دارد. همچنین قیصر (Kässer)^(۱۹) و تولو (Tolo)^(۲۰)، در بررسی‌های خود نشان دادند که فرسودگی متوسط و شدید استخوان در مبتلایان به RA نسبت به افراد سالم بالاتر است. مرکادو (Mercado) در یک پژوهش کوهرت (Cohort) به این نتیجه رسید که بیماران RA به میزان ۲/۱۴ برابر خطر ابتلای بیشتری به پریدنتیت متوسط تا شدید نسبت به گروه شاهد دارند^(۲۱). این پژوهشگر در پژوهشی دیگر میزان شیوع پریدنتیت متوسط تا شدید را در گروه RA ۶۹/۲ و در گروه شاهد ۳۳/۸ درصد بیان کرد^(۲۲).

نتایج به دست آمده از بررسی کنونی نشان داد که با بالا رفتن سن (در هر دو گروه آزمایش و شاهد) شمار دندان‌های از دست رفته، PPD، CAL، PI و BI نیز بالاتر می‌رود. چنین نتیجه‌ای با توجه به تاثیر سن بر روی شدت و پیشرفت بیماری پریدنتیت دور از انتظار نیست. در عین حال در دو گروه عوامل بالینی بالا با جنسیت افراد ارتباطی نداشت.

در پژوهش کنونی نمایه‌ی پلاک و خونریزی در دو گروه آزمایش و شاهد تفاوت معناداری نداشت که نتایج آن همانند نتایج بررسی‌های جوسترم^(۱۶)، هیسمن (Heasman)^(۲۳)، قیصر^(۱۹)، گلیسنر (Gleissner)^(۲۴)، میراندا (Miranda)^(۲۵)، هاوموس (Havemose)^(۲۶) و بوکارت (Bozkurt)^(۲۷) است اما پایشون^(۷) (Pischon) در پژوهش خود به میزان بالاتری از پلاک در مبتلایان به RA دست یافت.

همان‌گونه که دیده شده بررسی پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که در بیشتر مواد PI مبتلایان به RA تفاوت آماری معنادار با افراد سالم ندارد. بنابراین با توجه به این یافته‌ها نظریه‌ی توانایی نداشتن مبتلایان به RA جهت انجام روندهای بهداشتی با شک رو به رو می‌شود. همچنین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که میزان تخریب بالای پریدنتیوم در مبتلایان به RA به جز میزان پلاک به عوامل دیگری نیز بستگی دارد. مرکادو (Mercado)^(۲۱) نیز با این نظریه هم عقیده است. همچنین در بررسی کنونی ارتباط

با توجه به کم بودن شمار نمونه‌های مورد بررسی، در رابطه با سطح سرمی IL-17 (۳۷ نفر گروه آزمایش و ۳۰ نفر گروه شاهد) افراد در دو گروه آزمایش و شاهد از لحاظ شدت پریدونتیت به دو دسته‌ی طبیعی و خفیف/متوسط و شدید تقسیم‌بندی شدند.

بررسی‌های آماری نشان داد که میزان سطح سرمی IL-17 در میان مبتلایان به RA با پریدونتیت متوسط و شدید نسبت به افراد طبیعی و یا مبتلا به پریدونتیت خفیف بالاتر است (۰/۰۱۳) $p =$. در گروه شاهد هم نتیجه همانند با گروه آزمایش به دست آمد (۰/۰۲۶) $p =$ اما میان متوسط سطح سرمی IL-17 در دو گروه آزمایش و شاهد تفاوت آماری چشمگیر دیده نشد (۰/۲۵۳) $p =$.

نتیجه‌ی به دست آمده در گروه شاهد در بررسی کنونی با بررسی‌های ورنال (Vernal)^(۱۰)، یتکین^(۸)، هوندا (Honda)^(۳۱) و کاردوس (Cardose)^(۳۲) که به بررسی سطح سرمی IL-17 میان مبتلایان به پریدونتیت و افراد سالم پرداختند، همخوانی دارد. در این بررسی‌ها سطح سرمی IL-17 در مبتلایان به پریدونتیت بالاتر بود. همچنین پژوهش‌های پارادوسکا (Paradowska)^(۴) و ون دلویگ (Von Delwig)^(۳۳)، میزان بالاتری از سطح سرمی IL-17 را در بیماران RA در مقایسه با افراد سالم نشان دادند.

در بررسی‌های گوناگون میزان سایتوکین‌های گوناگون همچون IL-17 در بافت‌های مختلف بررسی شده است. برای نمونه در بررسی پارادوسکا^(۴)، ارتباطی میان سطح IL-17 در سرم و مایع سینویال بیماران مبتلا به RA به دست نیامد. این پژوهشگر بر این باور است که IL-17 در مجموع به گونه‌ی موضعی در سینوویوم تولید می‌شود و به همین علت میزان IL-17 در سرم این بیماران پایین است. همچنین بوکارت^(۲۹)، بیان می‌کند که ممکن است میزان سایتوکین‌ها در شیار لته‌ای با میزان آن در سرم در ارتباط نباشد و میزان مدیاتورهای التهابی فرد به فرد و منطقه به منطقه متفاوت باشد، به گونه‌ای که سطح آنها در پریدونشیوم تحت تاثیر عوامل گوناگون موضعی است. وی همچنین معتقد است که پس از درمان پریدونتیت، پیشرفت و یا بهبود التهاب لته، با اندازه‌گیری سایتوکین‌های پیش‌التهابی در شیار لته به گونه‌ی کامل قابل ارزیابی نیست و الگوی ویژه‌ای از سنتز و تخریب سایتوکین‌ها در لته رخ می‌دهد که ممکن است میزان آن را متفاوت از سطح سرمی نشان دهد. با توجه به یافته‌های بالا به نظر

تحت اثر گذاشتن پاسخ میزبان در برخی بیماری‌ها همچون پریدونتیت توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند.

سایتوکین‌ها پروتئین‌های تنظیم کننده‌ای هستند که در آغاز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن همچون RA و پریدونتیت نقش دارند. این مدیاتورهای التهابی که در هنگام پاسخ‌های التهابی موضعی مزمن آزاد می‌شوند، استعداد ابتلای افراد به بیماری‌های سیستمیک را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این پدیده با عنوان اثر نشت (Spill-over effect) مطرح شده است^(۲۹). سایتوکین‌های پیش‌التهابی زیادی همچون IL-1، IL-6، IL-8، TNF- α و IL-17 با مقادیر بالا در مایع شیار لته‌ای و بافت‌های پریدونتال مبتلایان به پریدونتیت و همچنین در سرم و مایع سینویال مبتلایان به RA یافت شده است که اثر مهمی در تخریب بافت‌های پریدونتال و استخوانی دارند. تاثیر مثبت آنتاگونیست‌ها علیه TNF- α و IL-1 α در درمان RA مشخص شده است. از آنجا که همه‌ی بیماران به این عوامل درمانی پاسخ نمی‌دهند، پیشنهاد شده است که دیگر سایتوکین‌های پیش‌التهابی (همچون IL-17) در پاتوژنز RA موثر هستند^(۳۰).

IL-17 یک خانواده‌ی به نسبت نوین از دسته‌ی سایتوکین‌های برگرفته از سلول‌های T است. این خانواده از سایتوکین‌ها به طور کلی با متحرک کردن گرانولوسیت‌ها در روند‌های التهابی نقش دارند. همچنین، IL-17 ملکول‌های التهابی بسیاری را که در بیماری‌های سیستمیک نقش دارند، تنظیم بیش از حد Up-regulate می‌کند (همچون IL-6، CRP و Complements). سایتوکین‌هایی که برای تمایز Th17 نیاز هستند همگی در محیط پریدونشیوم و GCF موجود هستند (IL-1 β ، TNF- α ، IL-6 و IL-23). IL-17 نه تنها در مراحل آغازین RA نقش دارد بلکه در گسترش بیماری هم موثر است. در طی روند بیماری آرتریت روماتوئید، IL-17 تاثیر چشمگیری در تخریب غضروف و پیشگیری از سنتز کلاژن I در مفاصل دارد^(۳۱). در این بررسی، با در نظر گرفتن نقش موثر IL-17 در پاتوژنز دو بیماری، مقایسه‌ی سطح سرمی IL-17 در مبتلایان به RA و افراد سالم (بدون RA) با توجه به شدت پریدونتیت در آنها انجام شد.

با توجه به اینکه IL-17 به عنوان خانواده‌ی جدید سایتوکین‌ها در نظر گرفته می‌شود، بررسی‌های کمتری در رابطه با سطح آن در سرم، مایع شیار لته‌ای و مایع سینویال نسبت به دیگر سایتوکین‌ها انجام گرفته است.

در این بیماران مخفی نمایند. در بررسی کنونی همه‌ی بیماران از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی برای مهار درد و تورم بیماری RA استفاده می‌نمودند. بنابراین، کنار گذاشتن افرادی که از این داروها استفاده می‌کردند جهت از میان بردن و یا کاهش تاثیرات این داروها بر روی سطح سرمی IL-17 و عوامل پریدنتال شدنی نبود و در حقیقت تاثیر این دارو بر روی یافته‌های مورد نظر در همه‌ی افراد یکسان در نظر گرفته شد. اما این نکته قابل تامل است که مصرف داروهای ضد التهابی در افراد گروه آزمایش ممکن است نشانه‌های التهاب (همچون خونریزی) را کاهش داده باشد.

در پژوهش کنونی سطح سرمی RF، ESR و CRP در افراد گروه آزمایش بررسی شد. نتایج آماری مشخص نمود که سطح سرمی ESR و درصد افراد RF+ و CRP+ در گروه پریدنتیت متوسط و شدید بالاتر است ($RF, p = 0/01$) ($ESR, p = 0/04$).

در پژوهش هوندا^(۳۱) نیز، ارتباط مثبت ESR و CRP با میزان فرسودگی استخوان پریدنتال و شمار مفاصل متورم در مبتلایان به RA دیده شد. همچنین در بررسی‌های مرکادو^(۳۱) و میراندا^(۳۵) هر سه عامل ارتباط مستقیم با فرسودگی استخوان و پاکت‌های عمیق داشتند.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این پژوهش نشانگر وجود ارتباط میان دو بیماری آرتریت روماتوئید و پریدنتیت است. این ارتباط می‌تواند بازتاب یک پایه‌ی مشترک پاتوژن به صورت ناهنجاری در پاسخ ایمنی/ التهابی در این افراد باشد. مبتلایان به RA در برابر خطر بالاتری از ابتلا به گونه‌های متوسط و شدید پریدنتیت هستند، به گونه‌ای که متوسط عمق پاکت و از دست دادن چسبندگی‌های بالینی در مبتلایان RA که پریدنتیت متوسط و شدید دارند در مقایسه با همین افراد در گروه شاهد بالاتر است.

تخریب پریدنتال بیشتر در مبتلایان به RA با وجود نبود تفاوت آماری چشمگیر در میزان نمایه‌ی پلاک و خونریزی میان دو گروه مبتلایان به RA و افراد سالم دیده می‌شود. همچنین، سطح سرمی IL-17 در مبتلایان به RA که پریدنتیت متوسط/ شدید دارند، نسبت به مبتلایان RA با پریدنتیت خفیف/ پریدنتیت طبیعی بالاتر است. چنین نتیجه‌ی همانندی در افراد گروه شاهد هم دیده می‌شود. سطح سرمی RF، CRP و

می‌رسد که اندازه‌گیری سایتوکین‌ها در موضع التهاب (شیار لثه‌ای) نتایج گوناگون تری نسبت به اندازه‌گیری سرم به دست دهد.

در بررسی‌های بعدی اندازه‌گیری سطح سایتوکین‌ها در سرم و موضع التهاب (GCF، بافت پریدنتیوم و مایع سینوویال) و مقایسه‌ی آنها با هم پیشنهاد می‌شود.

با توجه به بالاتر بودن سطح سرمی IL-17 در دو گروه آزمایش و شاهد در مبتلایان به پریدنتیت متوسط و شدید (در مقایسه با افراد طبیعی/ پریدنتیت خفیف) می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بروز ژن (Gene expression) این سایتوکین در پاتوژن هر دو بیماری نقش دارد. کوهنو^(۳۰) نیز، در پژوهش خود به این نتیجه رسیده است. همچنین می‌توان بیان نمود که پریدنتیت به عنوان یک عامل در بالا بردن سطح سرمی IL-17 در مبتلایان به RA می‌تواند نقش داشته باشد (همانند با نتیجه‌ی بررسی نیلسون^(۱۲)).

امروزه بلوک کردن سایتوکین‌های گوناگون یا گیرنده‌های آنها (همچون TNF- α و غیره) در درمان RA مد نظر است. آنتاگونیست IL-17 به عنوان یک درمان نوین برای کاهش التهاب مزمن در بیماری‌هایی که این سایتوکین در پاتوژن آنها نقش دارد، مطرح است. با توجه به بالا بودن سطح سرمی IL-17 در مبتلایان به RA، به ویژه در افرادی که پریدنتیت متوسط و شدید دارند درمان‌های سایتوکینی در محور التهابی IL-17 مطرح می‌شوند. در بررسی کرامر (Kramer)^(۳۴) بر روی این الگوی حیوانی، IL-17 با فراخوانی نوتروفیل‌ها نقش محافظتی بیشتری نسبت به نقش تخریبی استخوان بازی کرد. بنابراین، با توجه به نقش آشکار IL-17 در پریدنتیت به بررسی‌های بیشتری در رابطه با تایید نقش تخریبی این سایتوکین در پریدنتیت نیاز است.

تاثیر داروهای ضد التهابی (NSAID) همچون ایندومتاسین در بیماران RA بر روی سطح سرمی برخی از سایتوکین‌ها بررسی شده است. بوکارت، در پژوهش خود مشخص نمود که این داروها سطح سرمی IL-6 را به میزان ۲۰ درصد و سطح سرمی PGE2 را به میزان چشمگیری کاهش می‌دهند^(۲۹). ریبیرو (Ribeiro)^(۳۵)، بر این باور است که علت برابر بودن شرایط پریدنتال در بیماران RA با افراد سالم مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی است. قیصر^(۱۹) نیز، هم با این که در بررسی خود نتیجه گرفت که افراد مبتلا به RA، پریدنتیت شدیدتری نسبت به گروه شاهد دارند ولی بر این باور است که داروهای ضد التهابی با بیماری پریدنتال تداخل دارند و ممکن است تخریب مزمن پریدنتال را

به راهنمایی دکتر فرین کیانی یزدی و دکتر اسکندر کمالی، مشاوره‌ی دکتر الهام افلاکی و نگارش دکتر سارا معصومی به شماره‌ی ۱۳۴۲ در کتابخانه‌ی دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز ثبت شده، استخراج گردیده است.

ESR نیز، با شدت پرپودنتیت در مبتلایان به RA نسبت مستقیم دارد.

قابل توجه

این پژوهش از پایان نامه‌ی دوره‌ی دکترای تخصصی، که

References

- Vonkoskull S, Horman A, Holle R. Assessment of prevalence rate of juvenile arthritis in the south of Germany. Proceeding of the 22nd Annual Rheum Dis Congress. Japan- Tokyo 2001; 60: 1961-1972.
- Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2005; 39: 91-117.
- Lubberts E. The role of IL-17 and family members in the pathogenesis of arthritis. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 572-577.
- Paradowska A, Maśliński W, Grzybowska-Kowalczyk A, Łacki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55: 329-334.
- Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *J Oral Sci* 2009; 51: 261-266.
- de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 218-224.
- Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 979-986.
- Yetkin Ay Z, Sütçü R, Uskun E, Bozkurt FY, Berker E. The impact of the IL-11:IL-17 ratio on the chronic periodontitis pathogenesis: a preliminary report. *Oral Dis* 2009; 15: 93-99.
- Colić M, Vasilijic S, Gazivoda D, Vučević D, Marjanović M, Lukić A. Interleukin-17 plays a role in exacerbation of inflammation within chronic periapical lesions. *Eur J Oral Sci* 2007; 115: 315-320.
- Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, et al. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 383-389.
- Komatsu Y, Tai H, Galicia JC, Shimada Y, Endo M, Akazawa K, et al. Interleukin-6 (IL-6)--373 A9T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level. *Tissue Antigens* 2005; 65: 110-114.
- Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008; 79: 1689-1696.
- Kim YJ, Viana AC, Curtis KM, Orrico SR, Cirelli JA, Mendes-Junior CT, et al. Association of haplotypes in the IL8 gene with susceptibility to chronic periodontitis in a Brazilian population. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1264-1268.
- Helminen-Pakkala E. Periodontal conditions in rheumatoid arthritis: A clinical and immunological investigation-Part one. *J of Periodontal* 1971; 53: 551-556.
- Feldman RS, Szeto B, Chauncey HH, Goldhaber P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 131-136.

16. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 234-236.
17. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
18. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol* 2010; 81: 223-230.
19. Kässer UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2248-2251.
20. Tolo K, Jorkjend L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 288-291.
21. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 761-772.
22. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779-787.
23. Heasman PA, Seymour RA. An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 654-658.
24. Gleissner C, Willershausen B, Kaesser U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res* 1998; 3: 387-392.
25. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CM, Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 969-974.
26. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjødt H, Danneskiold-Samsøe B, Loch H, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006; 77: 280-288.
27. Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1756-1760.
28. Malmström M, Calonius PE. Teeth loss and the inflammation of teeth-supporting tissues in rheumatoid disease. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 49-55.
29. Bozkurt FY, 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.
30. Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, Sugihara M, Suzuki T, Mamura M, et al. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 15-22.
31. Honda T, Aoki Y, Takahashi N, Maekawa T, Nakajima T, Ito H, et al. Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 137-141.
32. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Júnior WM, Rossi MA, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 1-6.
33. von Delwig A, Locke J, Robinson JH, Ng WF. Response of Th17 cells to a citrullinated arthritogenic aggrecan peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 143-149.
34. Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol* 2007; 78: 1083-1093.
35. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 412-416.