

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ
ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΟΤΣΑΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2015

Επιβλέπων Καθηγητής για την εκπόνηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας:

Καθηγητής Φοίβος Μαδιανός.

Τριμελής Επιτροπή για την αξιολόγηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας:

1. Ιωάννης Βρότσος, Καθηγητής Περιοδοντολογίας
2. Φοίβος Μαδιανός, Καθηγητής Περιοδοντολογίας
3. Βασίλειος Πανής, Αναπληρωτής Καθηγητής Περιοδοντολογίας

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου, σε όλους όσοι βοήθησαν με τη συμμετοχή τους στην εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας, αλλά και σε εκείνους που μοιράστηκαν τις γνώσεις τους για την αρτιότερη ακαδημαϊκή μου εκπαίδευση.

Στον Διευθυντή του εργαστηρίου της Περιοδοντολογίας Καθηγητή κύριο Ιωάννη Βρότσο για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών του τμήματος, καθώς και για την αμέριστη συμπαράσταση που μου προσέφερε στα χρόνια των σπουδών μου. Εύχομαι να έχω ανταποκριθεί στις απαιτήσεις και προσδοκίες του.

Στον Υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Περιοδοντολογίας και επιβλέποντα της παρούσης διπλωματικής εργασίας, Καθηγητή κύριο Φοίβο Μαδιανό, για την τιμή της ανάθεσης του συγκεκριμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου, καθώς και τη συνεχή και ουσιαστική καθοδήγηση που μου προσέφερε τα τελευταία τρία χρόνια.

Στον Υπεύθυνο της Μεταπτυχιακής Κλινικής της Περιοδοντολογίας, Επίκουρο Καθηγητή κύριο Ιωάννη Καρούση για την ανιδιοτελή και συνεχή στήριξή του, τις γνώσεις που μοιράστηκε μαζί μας και τον διαρκή αγώνα του για βελτίωση και εξέλιξη των δυνατοτήτων μας.

Στον Καθηγητή Παθολογικής Φυσιολογίας και υπεύθυνο της Μονάδας Αυτοάνοσων – Ρευματολογικών Νοσημάτων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κύριο Αθανάσιο Τζιούφα για την πολύτιμη συμβολή του κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης.

Στην κυρία Νίκη Μουτσοπούλου, για τις γνώσεις και τις συμβουλές της προκειμένου η παρούσα μελέτη να ολοκληρωθεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.

Σε όλο το προσωπικό της Κλινικής και του Εργαστηρίου του Τμήματος Παθολογικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ιδιαίτερα στους ιατρούς

κυρίου Ανδρέα Γουλέ και Θεόφιλο Καρατσουράκη που παρά τον εργασιακό τους φόρτο έδειξαν ενδιαφέρον και συνέβαλαν στην κλινική αξιολόγηση των ασθενών. Η βοήθειά τους ήταν πολύτιμη. Επιπλέον, στην ομάδα της κυρίας Έφης Καψογιώργου για την ουσιαστική συμμετοχή τους στη διάρκεια της μελέτης.

Στον Διευθυντή του Οδοντιατρικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Λαϊκό» κύριο Πάικο Σπύρο για τη φιλοξενία του στην κλινική. Επίσης τη Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Λαϊκό» κυρία Σταυρούλα Σμιλάκου και τη Διευθύντρια του αιματολογικού τμήματος, κυρία Σταματούλα Παγκράτη-Κόλια, για την επεξεργασία των δειγμάτων προς hsCRP και ΤΚΕ. Ιδιαίτερες ευχαριστίες και στη Διευθύντρια του Τμήματος Ανοσολογίας Ιστοσυμβατότητας κυρία Νικολίτσα Καφάση για την πολύτιμη καθοδήγηση και γνώση που μου προσέφερε, καθώς και για την επεξεργασία των δειγμάτων προς IL-17A και ACCP.

Σε όλα τα μέλη του διδακτικού και ερευνητικού προσωπικού του εργαστηρίου της Περιοδοντολογίας, καθώς και στους συνεργάτες της μεταπτυχιακής κλινικής και της κλινικής των εμφυτευμάτων, για τη συμβολή τους στην κλινική και επιστημονική μου κατάρτιση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ξεχωριστά τις κυρίες Λιάνα Κώτσιρα και Κατερίνα Τσέπα, για την εγκάρδια αντιμετώπιση και την άψογη συνεργασία μας όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Στο στατιστικολόγο κύριο Μαργαρίτη Βασίλειο για τη βοήθειά του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω τους συμφοιτητές μου, Νίκο, Μάκη, Λένα και Κωνσταντίνα, με τους οποίους μοιράστηκα αυτό το δημιουργικό ταξίδι. Εκτός από συνεργάτες, έγιναν και φίλοι από καρδιάς.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Ρευματοειδής αρθρίτιδα:	σελ. 6
II. Χρόνια περιοδοντίτιδα:	σελ. 35
III. Δεδομένα συσχέτισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ΠΝ	σελ. 41

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Σκοπός της μελέτης.....	σελ. 70
II. Υλικά και μεθοδολογία:.....	σελ. 71
III. Στατιστική Ανάλυση:	σελ. 76
IV. Αποτελέσματα:	σελ. 77
V. Συζήτηση:	σελ. 85
V. Συμπεράσματα:	σελ. 92
VI. Βιβλιογραφία:	σελ. 96

I. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η πρώτη κλινική περιγραφή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) έλαβε χώρα περί τα 1800 από έναν Γάλλο φοιτητή της ιατρικής τον Landre-Beauvais, ο οποίος αρχικά την ονόμασε «πρωτοπαθή ασθενική ουρική αρθρίτιδα». Στη συνέχεια, το 1859 ο Alfred Garrod ήταν εκείνος που έκανε τη διάκριση ανάμεσα στην ουρική αρθρίτιδα και την ρευματοειδή αρθρίτιδα, δίνοντας στη δεύτερη τη σημερινή της ονομασία (SHORT 1974). Πρόκειται για χρόνια, συστηματική φλεγμονώδη νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από αρθρική φλεγμονή προσβάλλοντας κυρίως τον αρθρικό υμένα των μικρών αρθρώσεων. Η ΡΑ μπορεί τελικά να οδηγήσει σε προοδευτική καταστροφή του χόνδρου και του οστού, επιφέροντας λειτουργική ανικανότητα (GABRIEL 2001). Είναι δυνατόν να προκαλέσει παραμόρφωση των αρθρώσεων και χρόνια αναπηρία. Πιθανόν να συνοδεύεται από εξωαρθρικές εκδηλώσεις (ρευματοειδή οζίδια, αγγειίτιδα, σύνδρομο Sjögren) με αποτέλεσμα την προσβολή διαφόρων ιστών και οργάνων (ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ, TURESSON 2003).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η έναρξη της νόσου γίνεται συνήθως ήπια, χωρίς όμως να αποκλείεται η εμφάνιση οξέων συμπτωμάτων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζεται συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Προσβάλλονται συνήθως οι αρθρώσεις της άκρας χειρός (πηχεοκαρπικές, μετακάρπια, εγγύς μεσοφαλαγγικές) και άκρου ποδός (ποδοκνημικές, μετα-ταρσιοφαλαγγικές) ή οποιαδήποτε μεγάλη άρθρωση (HARRIS 1990). Στο 50% των περιπτώσεων προσβάλλεται ο αγκώνας, στο 30% η κροταφογναθική διάρθρωση που

εκδηλώνεται με σύστοιχο άλγος, περιορισμό στις κινήσεις και στη διάνοιξη του στόματος (GLEISSNER 2003). Οι τένοντες που προσβάλλονται συνήθως είναι οι ραχιαίοι του καρπού και των άκρων χειρών. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται προσβολή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, κυρίως του 1ου και 2ου αυχενικού σπονδύλου (HARRIS 1990).

Συνοδά συμπτώματα αποτελούν η πρωινή δυσκαμψία, διάρκειας μεγαλύτερης των 60 λεπτών (HAZES 1993, VAN ZEBEN 1993, YAZICI 2004). Η υμενίτιδα των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων των άκρων χειρών έχει ως αποτέλεσμα την ατρακτοειδή διόγκωση τους, η οποία συνοδεύεται από θερμότητα, ερυθρότητα, άλγος και περιορισμό των κινήσεων. Οι μετα -καρποφαλαγγικές αρθρώσεις εμφανίζουν διόγκωση των μαλακών μορίων, επώδυνη ευαισθησία, μειωμένη ικανότητα συσφίξεων της άκρας χειρός και λόγω της εγκατεστημένης υμενίτιδας εμφανίζουν επίσης περιορισμό της κίνησης. Ενδέχεται να εκδηλωθεί και γενική συμπτωματολογία όπως χαμηλός πυρετός, καταβολή δυνάμεων, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους και γενικευμένα μυοσκελετικά άλγη. Σε μικρό αριθμό ασθενών (10-15%) η έναρξη μπορεί να είναι βαριά και περιλαμβάνει γενικευμένη αρθρίτιδα, πυρετό και λεμφαδενοπάθεια (GRASSI 1998, ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ 2005).

Όταν η νόσος παραμένει ενεργός για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκύψει μη αντιστρέψιμη ιστική βλάβη, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση και την αστάθεια των αρθρώσεων. Οι συνήθεις παραμορφώσεις οφείλονται σε φλεγμονή ή ρήξη των τενόντων ή υπεξαρθρήματα και περιλαμβάνουν την ωλένια απόκλιση των δακτύλων,

την παραμόρφωση «σημείου κουμπότρυπας» (*boutonnière deformity*) και αυτήν «δίκην λαιμού κύκνου» (**Εικόνες 1,2,3- www.inflathrace.gr**)

Εικόνα 1: λαιμός κύκνου



Εικόνα 2: ωλένια απόκλιση



Εικόνα 3: σημείο κουμπότρυπας (*boutonnière deformity*)



Συχνές είναι οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου που συνήθως προηγούνται των αρθρικών και περιλαμβάνουν κυρίως τα ρευματοειδή οζίδια. Παρατηρούνται στο 20% των ασθενών, συνήθως στους οροθετικούς, * είναι κυρίως υποδόρια και εντοπίζονται σε θέσεις που ασκείται πίεση. Επίσης, προσβάλλονται οι οφθαλμοί, ενώ παρατηρείται εκδήλωση του συνδρόμου Sjögren στο 15-20% των ασθενών (δευτεροπαθές σύνδρομο

* Οροθετική RA: ανίχνευση του ρευματοειδή παράγοντα (RF+) ή των αντισωμάτων έναντι των κυκλικών κιτρουλλιωμένων πεπτιδίων (ACCP +) στον ορό του ασθενή.

Sjögren) και του συνδρόμου Felty (σπληνομεγαλία, ουδετεροπενία, λοιμώξεις, αγγειίτιδα, εξελκώσεις κάτω άκρων, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια και θετικός ρευματοειδής παράγοντας). Σε ποσοστό 20-30% των ασθενών εκδηλώνονται πνευμονικές εκδηλώσεις όπως η πλευρίτιδα, η διάμεση πνευμονική ίνωση και η πνευμονική υπέρταση. Οι καρδιακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την περικαρδίτιδα, τη βαλβιδοπάθεια, διαταραχές της αγωγιμότητας και ανεπάρκεια αορτής που σε συνδυασμό με διάταση της αορτικής ρίζας μπορεί να οδηγήσουν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Εμφανίζονται επίσης νευρολογικές, νεφρικές και γαστρεντερικές εκδηλώσεις. Παρατηρείται επίσης η ρευματοειδής αγγειίτιδα που προσβάλλει το 5-15% των ασθενών και μπορεί να εκδηλωθεί ως δερματικά έμφρακτα και εξελκώσεις ή ως αποφράξεις εγκεφαλικών ή στεφανιαίων αρτηριών. Άλλες εκδηλώσεις αποτελούν η μυοσίτιδα, η ατροφία των μυών και η οστεοπόρωση που προκαλούνται είτε από τη νόσο, είτε από τα χορηγούμενα φάρμακα και κυρίως από τα κορτικοστεροειδή (TURESSON 2003, ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ 2005, GOELDNER 2011).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι το πιο συχνό αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα, προσβάλλοντας το 0,5-1% του πληθυσμού παγκοσμίως, με ετήσια επίπτωση περίπου τρεις νέες περιπτώσεις ανά 10000 άτομα (TURESSON 2003). Εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και σε αναλογία 3-4:1, ενώ το 80% των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο εμφανίζουν εντονότερα σημεία και συμπτώματα μεταξύ 35-

50 ετών (LEE 2001, TOBON 2010). Στην Ελλάδα υπάρχουν ελάχιστα επιδημιολογικά δεδομένα που να αφορούν στον επιπολασμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή και άλλων ρευματικών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό. Στην επιδημιολογική μελέτη των Drosos και συν. υπολογίσθηκε η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΡΑ στη βορειοδυτική Ελλάδα κατά την περίοδο 1987-1995. Συνολικά στη μελέτη πήραν μέρος 428 ασθενείς με ΡΑ. Ο επιπολασμός της νόσου για τους άνδρες υπολογίστηκε στο 2,05, ενώ για τις γυναίκες στο 4,78 ανά 1000 κατοίκους. Επιπλέον, η ετήσια επίπτωση κυμαινόταν μεταξύ 0,15 και 0,36 ανά 1000 κατοίκους (DROSOS 1997). Την περίοδο 1996-1999 πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας συγχρονική επιδημιολογική μελέτη που κύριο σκοπό είχε να εκτιμήσει τον επιπολασμό των ρευματικών νοσημάτων σε αστικό, ημιαστικό και αγροτικό γενικό πληθυσμό ενηλίκων (*ESORDIG Study*). Η μελέτη συμπεριέλαβε 8.740 άτομα, και τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο συνολικός σταθμισμένος κατά φύλο και ηλικία επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στο σύνολο του ενήλικου πληθυσμού-στόχου βρέθηκε στο επίπεδο του 26,9%. Ο επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερος στις γυναίκες (33,7%) έναντι των ανδρών (19,9%) ($p < 0,0005$), ενώ ανάλυση με λογαριθμιστική εξάρτηση αποκάλυψε σημαντική θετική συσχέτιση ορισμένων παραγόντων, όπως του φύλου, της ηλικίας 50 ετών και άνω, του υψηλού δείκτη σωματικής μάζας, του χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης, της μέτριας ή μεγάλης χρήσης οινοπνευματωδών ποτών και του υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, με συγκεκριμένα νοσήματα ή ομάδες ρευματικών νοσημάτων. Το πιο συχνό νόσημα του συνδετικού ιστού ήταν η ΡΑ με επιπολασμό στο συνολικό ενήλικο πληθυσμό-στόχο 0,67% (ΑΝΔΡΙΑΝΑΚΟΣ 2003). Η πιο πρόσφατη

επιδημιολογική μελέτη είναι εκείνη των Anagnostopoulos και συν., η οποία πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2006-2007 στο νομό Μαγνησίας. Στην έρευνα συμμετείχαν 1705 ενήλικες, συμπληρώνοντας αρχικά ένα ερωτηματολόγιο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 24,6% του πληθυσμού-στόχου ανέφερε πως πάσχει από κάποια ρευματική νόσο, ενώ μετά τη διεξαγωγή κλινικής εξέτασης υπολογίστηκε πως ο επιπολασμός της ΡΑ στο συγκεκριμένο πληθυσμό κυμαινόταν στο 0,57% (ANAGNOSTOPOULOS 2010).

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιτιολογία εμφάνισης της νόσου δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη. Γενετικοί, ορμονικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως συντελεστές στην εξέλιξη της ΡΑ, οδηγώντας στην ετερομορφία της εμφάνισης και σοβαρότητας της νόσου (**Σχήμα 1**). Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί δυνητικά να ενεργοποιήσει βιολογικούς μηχανισμούς, προκαλώντας την εμφάνιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ 2005, ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΥ 2009). Λοιμώδεις παράγοντες (μυκοβακτηρίδια, διφθεροειδή, μυκοπλάσματα, ιός Epstein-Barr, παρβοϊός 19, ρετροϊοί και υπεραντιγόνα βακτηριδίων) έχουν ενοχοποιηθεί για την έναρξη εκδήλωσης της νόσου. Οι ενδείξεις για τη συμμετοχή τους στην εμφάνιση της νόσου είναι έμμεσες (μοριακή μίμηση, πρωτεΐνες θερμικού shock, αυτοαντισώματα στο AIDS, υπεραντιγόνα), αφού οι παράγοντες αυτοί δεν έχουν ανιχνευθεί στην πάσχουσα άρθρωση (COSTENBADER 2006, COLMEGNA 2009).

ΣΧΗΜΑ 1 : παράγοντες που φαίνεται να πυροδοτούν την εμφάνιση της ΡΑ (ΣΚΕΝΔΡΟΣ)



Μελέτες επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές αποκαλύπτουν συσχέτιση της νόσου με ορμονικούς παράγοντες. Σε όλες τις μελέτες αναφέρεται διαφορά στη συχνότητα εκδήλωσης της νόσου στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (3-4:1), ενώ επιπλέον εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό κατά την περίοδο της λοχείας και προεμμηνοπαυσιακά. Ακόμη, γίνεται αναφορά για ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή λήψης αντισυλληπτικών χαπιών (προγεστερόνη) (KARLSON 2012).

Η εμφάνιση της νόσου όπως προαναφέρθηκε έχει συνδυασθεί και με γενετική προδιάθεση. Το δεδομένο αυτό προκύπτει από μελέτες που έδειξαν πως οι συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με ΡΑ φαίνεται να εμφανίζουν τη νόσο 4-6 φορές συχνότερα από το αναμενόμενο. Ακόμη, έχει βρεθεί πως η νόσος εκδηλώνεται σε μονοζυγωτικά δίδυμα σε ποσοστό 12-15%, ενώ σε διζυγωτικά σε ποσοστό 4% (HEMMINKI 2009). Σπουδαίο ρόλο φαίνεται να παίζουν και τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (*HLA-human*

leukocyte antigen) τάξεως II. Όπως είναι γνωστό, όταν ένας λοιμώδης παράγοντας προσβάλλει τον οργανισμό, ενεργοποιούνται άμεσα τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, (*APC-antigen presenting cells*) που αναγνωρίζουν, τροποποιούν και παρουσιάζουν το αντιγόνο, μέσω των HLA τάξεως II μορίων, στα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα (CD4+). Ακολουθεί η ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών με την παραγωγή κυτταροκινών, που ενεργοποιούν άλλα κύτταρα, όπως μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα, κ.λπ. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΡΑ που φέρουν τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας **HLA-DR4** και **HLA-DR1** έχουν μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου. Επίσης τα γονίδια που κωδικοποιούν τα μόρια αυτά (DRB1*0401, 0404, 0405 και DRB1*0101) έχουν από κοινού στη θέση 70-74 το πεντοπεπτίδιο QKRAA ή το QRRAA. πεπτίδιο αυτό ονομάζεται «ρευματοειδής επίτοπος» και πιστεύεται ότι τα άτομα που φέρουν τον επίτοπο αυτό όχι μόνο έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν ΡΑ, αλλά εκφράζουν πιο βαριά και περισσότερο καταστροφική νόσο (VAN DER HELM-VAN MIL 2005, DE VRIES 2011, KURKÓ 2013).

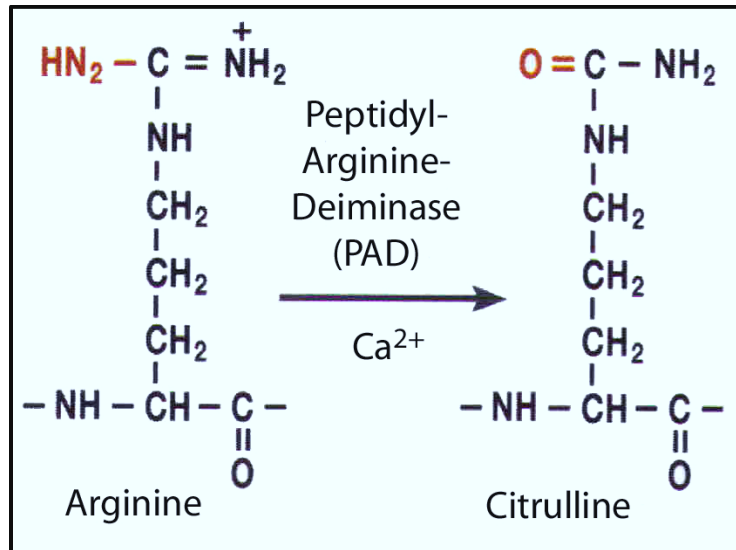
Τέλος, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το άγχος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η διατροφή, φαίνεται να τροποποιούν την ανοσιακή απόκριση των ατόμων με ευπάθεια στη νόσο, μεταβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο και την έκφραση της (KLARESKOG 2002, KALLBERG 2007,2008, LU 2010). Από τους παραπάνω παράγοντες, αυτός που έχει ιδιαίτερα μελετηθεί είναι το κάπνισμα. Αναλυτικότερα, έχει περιγραφεί δόσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και στην παρουσία αντισωμάτων έναντι κιτρουλλιωμένων πρωτεϊνών (*anti-cyclic citrullinated peptide-ACCP*), ενώ παρατηρήθηκε και ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και

ρευματοειδή επιτόπου για τη ΡΑ με θετικά ACCP. Τα ACCP είναι αντισώματα έναντι μορίων κιτρουλλίνης, η οποία σχηματίζεται από μετα-μεταφραστική τροποποίηση ριζών αργινίνης με τη μεσολάβηση του ειδικού ενζύμου απαμινάση πεπτιδυλ-αργινίνη (PAD) (RANTAPAA 2003). Αναγνωρίζουν κυρίως την κιτρουλλινοποιημένη πρωτεΐνη φιλαγγρίνη, μια πρωτεΐνη που αφθονεί στο δέρμα και τον οργανισμό. Άλλα κιτρουλλινωμένα πρωτεϊνικά μόρια, που υφίστανται δηλαδή κιτρουλλινοποίηση, είναι η κερατίνη, η φιβρίνη, η βιμεντίνη και το κολλαγόνο **(Εικόνα 4)** (LEE 2003). Ο συνδυασμός καπνίσματος και παρουσίας 2 αλληλίων ρευματοειδή επιτόπου αύξανε 21 φορές τον κίνδυνο για ρευματοειδή αρθρίτιδα συγκριτικά με τους μη καπνιστές με αρνητικό ρευματοειδή επίτοπο. Η έκθεση στον καπνό προκαλεί κιτρουλλινοποίηση στις πρωτεΐνες, οι οποίες μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων παρουσιάζονται συνδεδεμένες με HLA τάξεως II σε CD4+ κύτταρα, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης και παραγωγή ACCP αντισωμάτων.

Άρα, το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ επάγοντας την παραγωγή ACCP αλλά και ρευματοειδή παράγοντα (KLARESKOG 2009, BANG 2010, KARLSON 2012). Η παθογένεια των αρθρικών αλλοιώσεων οφείλεται σε διαταραχές της ανοσιακής και φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή καθώς και σε αντιδράσεις αποκατάστασης της αρθρικής βλάβης. Το κύριο καταστροφικό στοιχείο της φλεγμονής είναι ο «pannus», κοκκιώδης ιστός, που εισβάλλει στις αρθρώσεις που προσβάλλονται από τη νόσο (BUCKLEY 1997, OSPELT 2004). Η φλεγμονή και εντέλει η καταστροφή του αρθρικού υμένα είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των φλεγμονωδών κυττάρων

(μακροφάγα, ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα) και των προϊόντων τους (ένζυμα, κυτταροκίνες).

Εικόνα 4: η αντίδραση της κιτρουλλινοποίησης μέσω του ενζύμου PAD (HAMMAR 2011)



Η παθογένεια της PA μπορεί να διαιρεθεί σε τέσσερις φάσεις: 1) στη φάση έναρξης της φλεγμονής (χωρίς κλινικές εκδηλώσεις), 2) στην πρώιμη φάση φλεγμονής (με κλινικές εκδηλώσεις), χωρίς να είναι απαραίτητη η εκδήλωση της PA, 3) στην καταστροφική φάση, που συνοδεύεται από διαβρώσεις και πρόοδο της νόσου και 4) στη φάση διαιώνισης της νόσου, που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη καταστροφή στις αρθρώσεις (**Σχήμα 2**) (SMOLEN 1996).

Φάση έναρξης της φλεγμονής

Στο έναυσμα έναρξης και διαιώνισης της φλεγμονής όπως έχει ήδη αναφερθεί συμμετέχουν «άγνωστα» μέχρι στιγμής αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά μέσω κυττάρων

του ανοσοποιητικού συστήματος (μακροφάγα ή δενδριτικά κύτταρα) παρουσιάζονται στα T -λεμφοκύτταρα της περιφέρειας. Σε πρώιμα στάδια της νόσου, η αναγνώριση και παρουσίαση των αντιγόνων, όπως και η επακόλουθος φλεγμονή δεν επαρκούν για την έναρξη κλινικής εκδήλωσης της νόσου (HARRIS 1994).

Πρώιμη φάση φλεγμονής

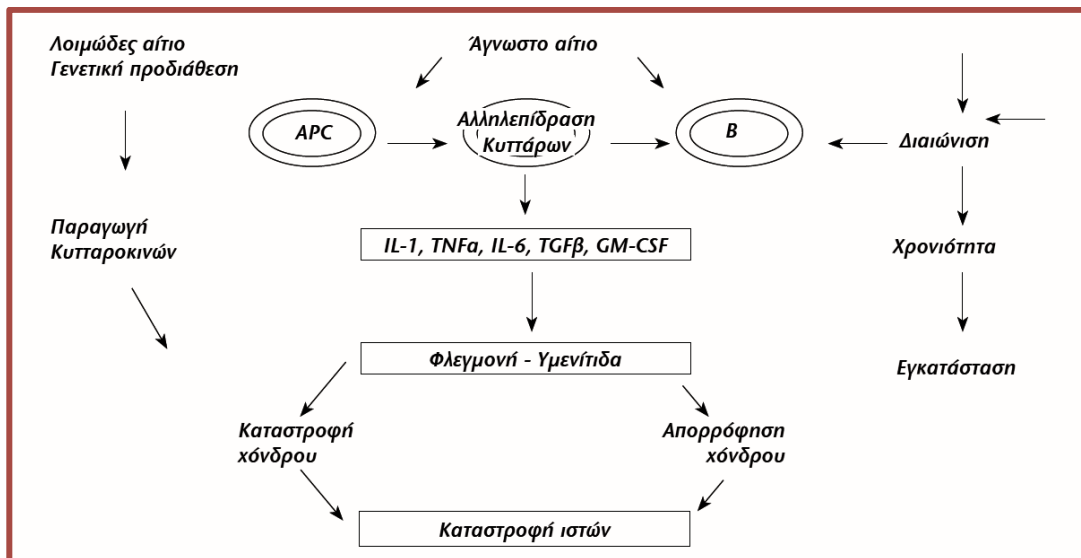
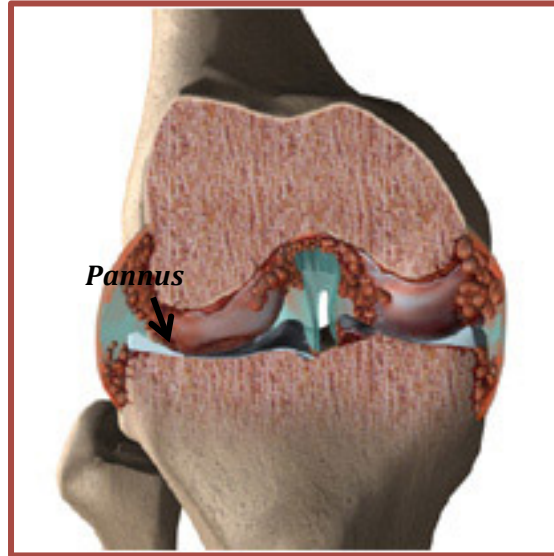
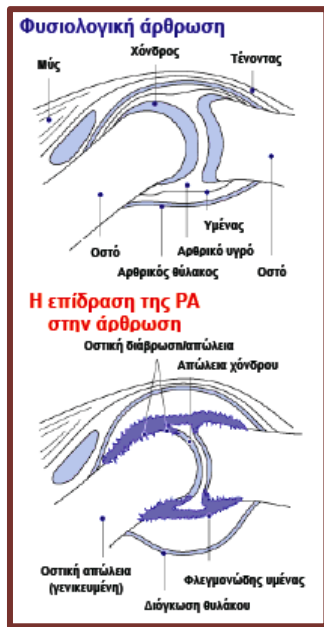
Μετά τον αντιγονικό ερεθισμό, τα T- λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν από την περιφέρεια, μέσω του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων, και συσσωρεύονται στον αρθρικό υμένα. Εκεί, διαφοροποιούνται και προκαλούν μη ειδική διέγερση των B-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων, ρευματοειδών παραγόντων (RF) και αντισωμάτων έναντι κυκλικών κιτρουλιωμένων πεπτιδίων (ACCP). Τα ενεργοποιημένα T- λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη γ (INF-γ) και στη συνέχεια παρατηρείται διέγερση και χημειοταξία των μονοκυττάρων/μακροφάγων στον αρθρικό υμένα πριν την εκδήλωση της μακροσκοπικής φλεγμονής (HARRIS 1991). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές φλεγμονής στον αρθρικό υμένα, όπως IL-1 και TNF-α. Αυτές οι κυτταροκίνες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και προκαλούν την έκλυση προσκολλητικών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Με αυτό τον τρόπο, αυξάνουν τη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Ακόμα, εμφανίζεται νεοαγγειογένεση που τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο σχηματισμό του «pannus» **(Εικόνα 5)**. Στη φάση αυτή εκδηλώνονται τα συμπτώματα. Η συλλογή αρθρικού υγρού

στην αρθρική κοιλότητα προκαλεί οίδημα και πρωινή δυσκαμψία. Η συνεχιζόμενη παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, συσσώρευση αντιγено-παρουσιαστικών κυττάρων και ενεργοποίηση των CD4+T βοηθητικών λεμφοκυττάρων (OSPELT 2004).

Καταστροφική φάση

Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου σχετίζεται με την υπερέκφραση κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής. Η ιντερλευκίνη-1 (*IL-1*) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (*TNF-α*) θεωρούνται κυτταροκίνες καταστροφής του αρθρικού χόνδρου, διότι διεγείρουν τα χονδροκύτταρα του γειτονικού χόνδρου να εκκρίνουν ένζυμα όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (*MMPs*), επάγουν το σχηματισμό κυττάρων του αρθρικού υμένα (μακροφάγα και ινοβλάστες), την παραγωγή κολλαγενάσης και την έκλυση προσταγλανδινών (*PGEs*), με τελικό αποτέλεσμα την ιστική καταστροφή. Σε αυτό το στάδιο της νόσου, τα κύτταρα του αρθρικού υμένα πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται. Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (*PMNs*) αθροίζονται στην αρθρική κοιλότητα, απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, κυτταροκίνες και ρίζες οξυγόνου. Ακολούθως, ενεργοποιημένα νέα T- λεμφοκύτταρα προκαλούν φλεγμονώδη απάντηση και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού, με αποτέλεσμα τη διαίωνιση της φλεγμονώδους καταστροφικής διεργασίας (**Εικόνα 5**) (ABBINK 1993, EDWARDS 2004, CULSHAW 2011).

Εικόνα 5: εικόνα της φλεγμαίνουσας άρθρωσης, με καταστροφή του χόνδρου και σχηματισμό του «Pannus». (WWW.HARMS-SPINESURGERY.COM)



ΣΧΗΜΑ 2: Υπόθεση παθογένειας της ΡΑ. Τα ξένα αντιγόνα μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC) παρουσιάζονται στα T λεμφοκύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται και προκαλούν μη ειδική διέγερση των B λεμφοκυττάρων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNFα) και τελικά την εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου περαιτέρω διαιώνισης της φλεγμονής. Εμφανίζεται νεοαγγειογένεση η οποία τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο σχηματισμό του «pannus» και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού. (ΣΚΕΝΔΡΟΣ)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση τίθεται με την κλινική εξέταση του ασθενή, με την πραγματοποίηση εξειδικευμένων εργαστηριακών και ακτινολογικών εξετάσεων, με βάση τα νέα κριτήρια που θέσπισε το 2010 το *American College of Rheumatology*. Σκοπός ήταν να χρησιμοποιηθούν πρώιμα συμπτώματα και ευρήματα, ώστε να διαγνωστεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα σε αρχικό στάδιο. Με την όσο το δυνατό πιο πρώιμη διάγνωση της ΡΑ, θα γίνει και πιο πρώιμη έναρξη αγωγής με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, βελτιώνοντας και την έκβασή της. Τα νέα κριτήρια εφαρμόζονται σε ασθενή με διόγκωση μιας άρθρωσης (με εξαίρεση τις άπω φαλαγγικές αρθρώσεις άκρων χειρών, την 1^η καρπο-μετακάρπια και 1^η μετατάρσια άρθρωση). Αφορούν τέσσερα θεματικά πεδία: προσβολή αρθρώσεων (Α), αυτοαντισώματα (Β), πρωτεΐνες οξείας φάσης (Γ), και διάρκεια συμπτωμάτων (Δ) (**Πίνακας 1**). Σε κάθε θεματικό πεδίο, αποδίδεται βαθμολογία με ειδική βαρύτητα. Έτσι, η προσβολή >10 αρθρώσεων (από τις οποίες μια τουλάχιστον μικρή άρθρωση), λαμβάνει τη μέγιστη βαθμολόγηση. Στα αυτοαντισώματα περιλαμβάνονται ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) και τα αντισώματα έναντι κιτρουλλιωμένων πεπτιδίων (ACCP). Για να είναι οριστική η διάγνωση της ΡΑ, πρέπει να υπάρχει βαθμολογία 6/10 στα θεματικά πεδία Α-Δ (ACR 2010).

Κλινική εξέταση

Εξετάζεται το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, ώστε να καταγραφούν τα συμπτώματα καθώς και η χρονιότητά τους. Στη συνέχεια ακολουθεί η κλινική εξέταση, η οποία περιλαμβάνει ψηλάφηση και έλεγχο της κίνησης των αρθρώσεων. Στα πρώτα στάδια της νόσου ο ασθενής νοιώθει ένα αίσθημα κόπωσης στις προσβεβλημένες αρθρώσεις, που όμως με την πάροδο του χρόνου εξελίσσεται σε εντονότερο πόνο, ο οποίος εμφανίζεται κυρίως το πρωί, μετά το ξύπνημα. Μαζί με τον πόνο συνυπάρχει διόγκωση των αρθρώσεων, ευαισθησία στην ψηλάφηση και δυσκαμψία άλλοτε άλλης έντασης. Συχνά, στο δέρμα της περιοχής που βρίσκεται η πάσχουσα άρθρωση εμφανίζονται οζίδια (ρευματοειδή οζίδια- ***Εικόνα 6***), ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και γενικά συμπτώματα όπως χαμηλός πυρετός, απώλεια βάρους, έντονο αίσθημα κόπωσης και αδιαθεσίας. Η ένταση, όσο και η ποικιλία των συμπτωμάτων μπορεί να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή (ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ 2005, IMBODEN 2013).

Εικόνα 6: ρευματοειδή οζίδια



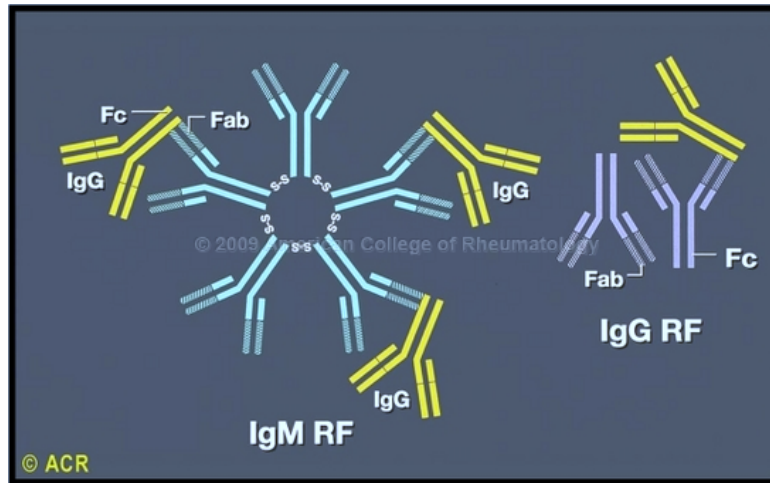
Εργαστηριακά ευρήματα

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της ΡΑ, πραγματοποιούνται αρκετές εργαστηριακές εξετάσεις. Εργαστηριακά ευρήματα όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (*ΤΚΕ*), η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (*CRP*), η ήπια αναιμία, η θρομβοκυττάρωση, η υπεργαμμασφαιριναιμία και η ηωσινοφιλία σχετίζονται με το βαθμό της φλεγμονής, τη δραστηριότητα της νόσου και την ύπαρξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων. Σε ποσοστό 30-40% των οροθετικών ασθενών ανιχνεύονται και αντιπυρηνικά αντισώματα (*Anti-Nuclear Antibodies*), σε χαμηλούς συνήθως τίτλους.

Η εξέταση του αρθρικού υγρού δεν δείχνει παθογνωμονικά ευρήματα. Μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση, με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων από 5000-50000/μλ, εκ των οποίων τα 2/3 είναι ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (*PMNs*) (FIRTH 2011, IMBODEN 2013).

Οι ρευματοειδείς παράγοντες (*RF*) είναι αυτοαντισώματα, κυρίως IgM και σπανιότερα IgG ή IgA, που στρέφονται ενάντια στο Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης IgG (**Εικόνα 7**). Ανιχνεύονται στο 50% κατά την έναρξη της νόσου και αργότερα στο 70-85% των ασθενών. Οι υψηλοί τίτλοι ρευματοειδούς παράγοντα συσχετίζονται με βαριά νόσο και με εξωαρθρικές αλλοιώσεις, ειδικά με τα ρευματοειδή οζίδια και την εκδήλωση αγγειίτιδας. Η ανίχνευση του ρευματοειδή παράγοντα δεν είναι ειδική για την ΡΑ, καθώς ανιχνεύεται και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, στο σύνδρομο Sjögren, σε άλλα ρευματικά νοσήματα καθώς και σε υγιή άτομα σε ποσοστό 3-5% (EGGELAND 1983, SCOTT 2010, WASSERMAN 2011).

Εικόνα 7: ρευματοειδής παράγοντας



Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των κυκλικών κιτρουλλιωμένων πεπτιδίων (*anti-cyclic citrullinated peptide*) αποτελεί την τελευταία εξέλιξη στην εργαστηριακή διάγνωση και τεκμηρίωση της ΡΑ. Τα ACCP αντισώματα έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από τον RF στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σχετίζονται στενότερα με τους δείκτες ενεργότητας, τις αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου. Χρησιμοποιούνται ενισχυτικά για την διάγνωση της αδιαφοροποίητης μονοαρθρίτιδας ή πολυαρθρίτιδας, της πρώιμης ρευματοειδούς και της παροδικής αρθρίτιδας ή του παλίνδρομου ρευματισμού. Έχουν ευαισθησία περίπου 0,70 και ειδικότητα 0,95 (VAN VENROOIJ 2004, VOSSENAAR 2004, NISHIMURA 2007).

Η παρουσία του RF και των ACCP αντισωμάτων μπορεί να προηγείται αρκετά έτη της έναρξης της νόσου (RANTAPAA 2003). Η εμφάνιση των ACCP πριν την έναρξη της νόσου σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο Larsen score, τόσο στην έναρξη όσο και 2 έτη αργότερα. Με το Larsen score, το οποίο θα αναφερθεί και παρακάτω, εκτιμώνται

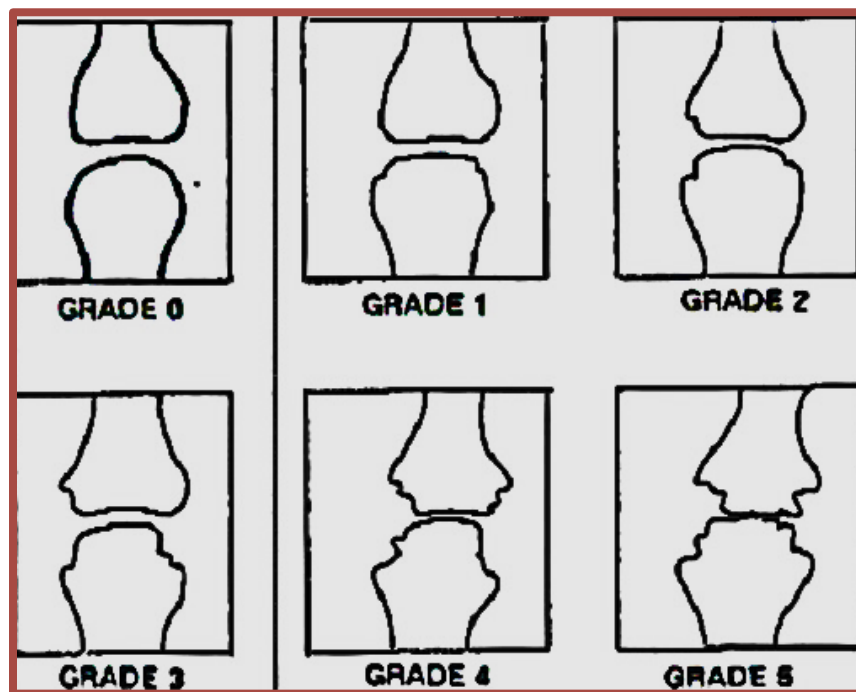
ακτινολογικά οι αρθρικές διαβρώσεις. Συγκεκριμένα, ο τίτλος των ACCP αντισωμάτων κατά την έναρξη της νόσου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης για τη δυνητική επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας μέσα στα επόμενα έτη και σχετίζεται επομένως με τη βαρύτητα της νόσου (QUINN 2006, MARKATSELI 2010). Τα ACCP αντισώματα, συγκρινόμενα με τον RF, είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης σε ό,τι αφορά στην εμφάνιση των διαβρώσεων. Γενικά, η παρουσία των ACCP αντισωμάτων σχετίζεται με πιο επιθετική νόσο, μεγαλύτερη ενεργότητα (αυξημένος δείκτης DAS28 – *disease activity score*), πιο σοβαρές ακτινολογικές βλάβες και μεγαλύτερες παραμορφώσεις των αρθρώσεων (DEL VAL DEL AMO 2006).

Εργαστηριακά ευρήματα συλλέγονται και από την εξέταση του αρθρικού υγρού, στο οποίο ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων (*PMNs*) κυμαίνεται από 5000-20000 και ενίοτε ανιχνεύεται ρευματοειδής παράγοντας, από την εξέταση του πλευριτικού υγρού.

Ακτινολογική εξέταση

Η ακτινολογική εξέταση χρησιμοποιείται για να καθορισθεί τόσο η ενδεχόμενη παρουσία όσο και ο βαθμός αρθρικών διαβρώσεων. Επιπλέον, όταν κριθεί απαραίτητο μπορούν να πραγματοποιηθούν συμπληρωματικές εξετάσεις (απλές ακτινογραφίες, αξονική τομογραφία, υπερηχογραφία κλπ.) για την διερεύνηση της μορφολογίας και της λειτουργίας των οργάνων.

Οι δύο πιο διαδεδομένοι δείκτες για την ακτινολογική εκτίμηση των αρθρικών διαβρώσεων είναι του Sharp και του Larsen. Με τη μέθοδο του Sharp γίνεται χωριστή καταγραφή των διαβρώσεων και της στενότητας της αρθρικής κοιλότητας, ενώ με τη μέθοδο Larsen εκτιμάται συνολικά η εικόνα της κάθε άρθρωσης, **Σχήμα 3** (SHARP 1983, LARSEN 1977, 1995).



ΣΧΗΜΑ 3: ταξινόμηση αρθρικών διαβρώσεων σύμφωνα με δείκτη Larsen. (LARSEN 1977, 1995)

- GRADE 0: φυσιολογικό περίγραμμα των οστών της άρθρωσης και φυσιολογικός χώρος της αρθρικής κοιλότητας.
- GRADE 1: διάβρωση των οστών της άρθρωσης < 1 χιλιοστό ή περιορισμός της αρθρικής κοιλότητας.
- GRADE 2: μία ή περισσότερες αρθρικές διαβρώσεις > 1 χιλιοστού.
- GRADE 3: πολλαπλές διαβρώσεις.
- GRADE 4: σοβαρές διαβρώσεις με ασαφές οστικό περίγραμμα και πλήρης έλλειψη αρθρικής κοιλότητας.
- GRADE 5: πλήρης παραμόρφωση του οστικού περιγράμματος των οστών της άρθρωσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

(American College of Rheumatology 2010)

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΣΗΣ (διόγκωση ή ευαισθησία στην πίεση)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Μεγάλη άρθρωση 1	0
Μεγάλες αρθρώσεις 2-10	1
Μικρές αρθρώσεις 1-3	2
Μικρές αρθρώσεις 4-10	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	
Αρνητικός RF και αρνητικό ACCP	0
Θετικός με χαμηλό τίτλο RF ή ACCP	2
Θετικός με υψηλό τίτλο RF ή ACCP	3
ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ	
Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ*	0
Υψηλή CRP ή ΤΚΕ	1
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	
<6 εβδομάδες	0
>6 εβδομάδες	1

*ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

- Μεγάλη άρθρωση: ώμος, αγκώνας, ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική άρθρωση. Μικρή άρθρωση: καρπός, μετα-καρποφαλαγγική (1-5), εγγύς φαλαγγική, μετα-ταρσοφαλαγγική (2-5) άρθρωση. Όχι η άπω φαλαγγική (1-5), η 1η καρπο-μετακάρπιος και η 1η μετατάρσιος άρθρωση.
- Ρευματοειδής παράγοντας ή ACCP θετικά σε χαμηλό τίτλο: <3x ανώτερο φυσιολογικό όριο. Ρευματοειδής παράγοντας ή ACCP θετικά σε υψηλό τίτλο: >3x ανώτερο φυσιολογικό όριο. Όταν υπάρχει ποιοτικός προσδιορισμός του ρευματοειδούς παράγοντα βαθμολογείται ως θετικός με χαμηλό τίτλο.

***φυσιολογικές τιμές RF: 0-39 IU/ml**

***φυσιολογικές τιμές ACCP: 0- 15 IU/ml**

*** φυσιολογικές τιμές TKE: 1-10 mm την 1^η ώρα για άνδρες, 1-15 mm για γυναίκες**

***φυσιολογικές τιμές CRP: 0-1,0 mg/dl**

ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Για την εκτίμηση της βαρύτητας και της πορείας της νόσου στην παρακολούθηση του ασθενούς με ΡΑ χρειάζεται η καταγραφή και αξιολόγηση δεικτών ενεργότητας της ΡΑ που θα επιτρέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την τροποποίηση ή αλλαγή της θεραπείας. Οι δείκτες αυτοί είναι σύνθετοι, περιλαμβάνοντας συνολική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή (*patient global assessment of disease activity, ptGA*), συνολική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό

(*physician global assessment of disease activity, phGA*), TKE (0-100) ή CRP, αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (*28 swollen joint count, 28SJC*), αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (*28 tender joint count, 28TJC*), ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας (*health assessment questionnaire, HAQ*), και εκτίμηση έντασης πόνου σε αναλογική κλίμακα (*visual analogue scale, VAS*) (**Σχήμα 4 και Πίνακας 4**).

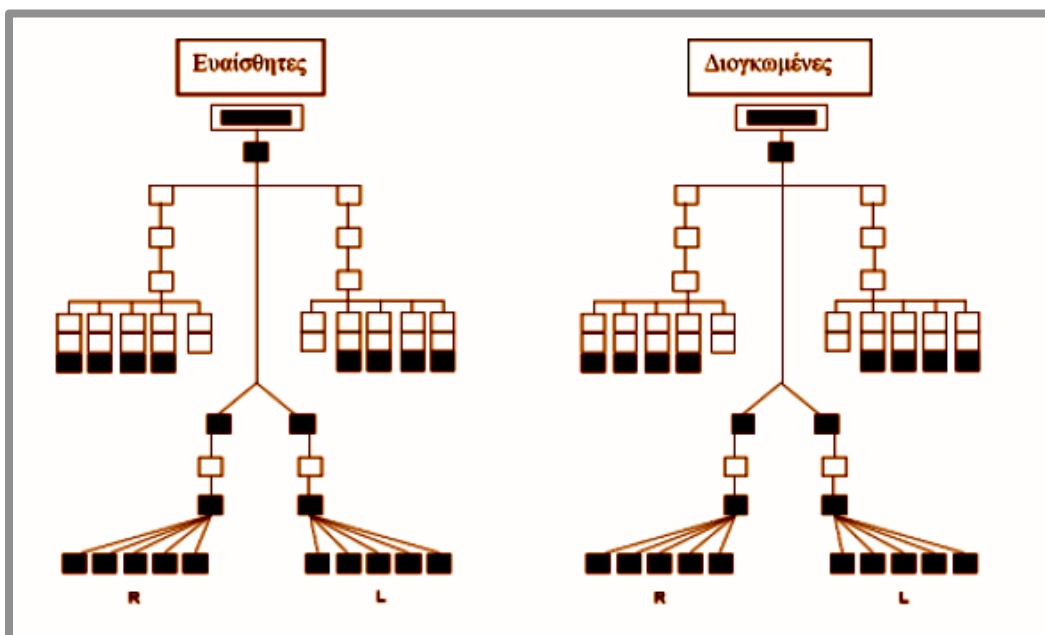
Οι δείκτες ενεργότητας που προτείνει το **American College of Rheumatology** φαίνονται στον **Πίνακα 2** και είναι:

1. Σκορ ενεργότητας νόσου με 28 αρθρώσεις (***Disease activity score with 28 joints, DAS28***) ($28SJC + 28TJC + CRP/ή\ TKE + VAS$) ή ($28SJC + 28TJC + CRP/ή\ TKE$)
2. Απλοποιημένος δείκτης ενεργότητας νόσου (***Simplified disease activity index, SDAI***) ($28SJC + 28TJC + ptGA + phGA + CRP$)
3. Κλινικός δείκτης ενεργότητας νόσου (***Clinical disease activity index, CDAI***) ($28SJC + 28TJC + ptGA + phGA$)
4. Κλίμακα ενεργότητας ασθενούς (***Patient activity scale, PAS***) ($HAQ \times 3.33 + pain\ VAS + ptGA\ VAS$)/3
5. Κλίμακα ενεργότητας ασθενούς II (***Patient activity scale II, PAS II***) ($HAQ-II \times 3.33 + pain\ VAS + ptGA\ VAS$)/3
6. Εκτίμηση ρουτίνας των σκορ δεικτών του ασθενούς με τρεις μετρήσεις (***Routine assessment of patient index data with three measures, RAPID3***) ($multidimensional\ MDHAQ \times 3.33 + pain\ VAS + ptGA\ VAS$)/3

Στους τελευταίους τρεις δείκτες, οι οποίοι εκτιμώνται μόνο από τον ασθενή, το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας (HAQ) έχει διακύμανση από 0 έως 3 (**Πίνακας 4**). Η εκτίμηση έντασης του πόνου (VAS), καθώς και η συνολική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή (ptGA) γίνονται σε κλίμακα από 0 έως 10. Η ταξινόμηση της ενεργότητας της νόσου ανάλογα με τις τιμές στους πιο συχνά χρησιμοποιημένους δείκτες ενεργότητας της PA φαίνονται στον **Πίνακα 3** (ANDERSON 2012).

❖ **Οι 28 αρθρώσεις** οποίες εκτιμώνται για οίδημα και ευαισθησία είναι: οι δύο ώμοι, οι δύο αγκώνες, οι δύο καρποί, οι 10 μετακάρπιο-φαλαγγικές, οι 10 εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές και τα δύο γόνατα.

Σχήμα 4: φόρμα καταγραφής των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων (EPE)



ΠΙΝΑΚΑΣ 2: δείκτες ενεργότητας (ACR)

Απαραίτητα χαρακτηριστικά των δεικτών ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας						
	Μέτρηση από ρευματολόγο	VAS από ασθενή	VAS από ρευματολόγο	Εκδοχή HAQ	Εκτίμηση πόνου	Καθορισμός κριτηρίων ύφεσης
PAS		✓		HAQ	✓	✓
PAS II		✓		HAQ-II	✓	✓
RAPID-3		✓		MDHAQ	✓	✓
CDAI	✓	✓	✓			✓
DAS28	✓	✓				✓
SDAI	✓	✓	✓			✓

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ταξινόμηση δραστηριότητας της νόσου (ACR)

Ταξινόμηση δραστηριότητας της νόσου σύμφωνα με δείκτες ενεργότητας					
Δείκτης ενεργότητας	Κλίμακα	Ύφεση	ήπια ενεργός	μέτρια ενεργός	έντονα ενεργός
PAS	0-10	0-0,25	0,26-3,7	3,71-<8	8-10
PAS II	0-10	0-0,25	0,26-3,7	3,71-<8	8-10
RAPID-3	0-10	0-1	>1-2	>2-4	>4-10
CDAI	0-76	≤2,8	>2,8-10	>10-22	>22
DAS28	0-9.4	<2,6	≥2,6-<3,2	≥3,2-≤5,1	>5,1
SDAI	0-86	≤3,3	>3,3-≤11	>11-≤26	>26

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας – HAQ (ΕΡΕ)

Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την συνήθη ικανότητά σας ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ;

Μπορείτε να:	Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία (0)	Με ΜΙΚΡΗ δυσκολία (1)	Με ΜΕΓΑΛΗ δυσκολία (2)	ΑΝΙΚΑΝΟΣ να το κάνω (3)	Βαθμός δυσκολίας
-Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπωθείτε;	☐	☐	☐	☐	
-Ξαπλώσετε και να σηκωθείτε από το κρεβάτι;	☐	☐	☐	☐	
-Σηκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;	☐	☐	☐	☐	
-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;	☐	☐	☐	☐	
-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;	☐	☐	☐	☐	
-Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;	☐	☐	☐	☐	
-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;	☐	☐	☐	☐	
-Μπείτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;	☐	☐	☐	☐	

ΣΥΝΟΛΟ:

HAQ:

- Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία:

π.χ. αν σύνολο=10 → HAQ=1,25, αν σύνολο 21→ HAQ= 2,63

1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63
14/1,75 15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

- Όρια Λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ:

1-0.25=φυσιολογική, 0.25-0.5=ήπια έκπτωση, 0.5-1=μέτρια έκπτωση, >1=σημαντική έκπτωση

- Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: >0.22

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η κλασική θεραπευτική προσέγγιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων που τροποποιούν τη νόσο (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs -DMARDs*), με κυριότερους εκπροσώπους τη Μεθοτρεξάτη, τη Λεφλουνομίδη και τη Σουλφαζαλασίνη. Ο όρος τροποποιητικό φάρμακο της νόσου αρχικά σήμαινε ένα φάρμακο που επηρέαζε παραμέτρους όπως η ΤΚΕ και τα επίπεδα των αντισωμάτων. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει ελάττωση του ρυθμού της οστικής βλάβης και του χόνδρου. Τα DMARDs προκαλούν ύφεση διαρκείας στη συμπτωματολογία της νόσου μέχρι καθυστέρηση ή και αναστολή της εξέλιξής της (O'DELL 2004, VISSER 2009). Η χρήση της Μεθοτρεξάτης ως μοναδικό φαρμακευτικό σκεύασμα, είναι δυνατόν να επιτύχει μείωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σε ποσοστό 50%, στο 30-50% των ασθενών (SMOLEN 2007). Η ανάγκη για μακροχρόνια χορήγηση αυτού του τύπου φαρμάκων σε συνδυασμό με την τοξικότητά τους, οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα σε αναζήτηση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση βιολογικών παραγόντων και φαρμάκων έναντι σε συγκεκριμένες κυτταροκίνες (TNF- α , IL-6, IL-1). Στόχοι της θεραπείας είναι η ύφεση της νόσου, η ανακούφιση από τον πόνο, η αναστολή της καταστροφής των αρθρώσεων και η βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών (VITAL 2005).

Τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιούνται τρεις κατηγορίες φαρμάκων: τα κορτικοστεροειδή, τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και οι βιολογικοί παράγοντες.

Τα κορτικοστεροειδή ασκούν αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση μέσω αρκετών μηχανισμών. Χορηγούνται χρονίως ή σε ώσεις, μέσω της από του στόματος, ενδομυϊκής, ενδοφλεβίου και ενδαρθρικής οδού για την αντιμετώπιση της ΡΑ. Ενδαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδών συνιστάται στην οξεία αρθρίτιδα του γόνατος και στην επώδυνη προσβολή του ώμου. Επιπλέον, μπορούν να συνδυάζονται με βιολογικούς παράγοντες ή με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (SAAG 2008, WASSERMAN 2011).

Η σύγχρονη αντιμετώπιση της νόσου στηρίζεται στην έναρξη της θεραπείας με DMARDs πριν την εμφάνιση οστικής και αρθρικής βλάβης (VITAL 2005). Ένα αποτελεσματικό DMARD προφυλάσσει από τις αρθρικές διαβρώσεις και ελέγχει τη γενική συμπτωματολογία της νόσου. Από τα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου οι αρθρώσεις διηθούνται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με σήματα-μόρια (κυτταροκίνες, χημειοκίνες). Η διακοπή αυτής της διαδικασίας όσο το δυνατόν νωρίτερα με ένα DMARD φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση της ΡΑ σε βάθος χρόνου. Η Μεθοτρεξάτη θεωρείται το πιο σημαντικό και χρήσιμο τροποποιητικό της νόσου φάρμακο, λόγω τόσο της αποτελεσματικότητάς του, όσο και λόγω των λιγότερο ανεπιθύμητων ενεργειών (VISSER 2009). Χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, κυρίως βιολογικούς παράγοντες, με πολύ καλά αποτελέσματα

(ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ 2011). Η Λεφλουνομίδα αναστέλλει τη σύνθεση μια πυριμιδίνης μη επιτρέποντας σε ενεργοποιημένα κύτταρα να περάσουν από τη φάση G1 στη φάση S της μίτωσης (FINCKH 2009). Η Σουλφαζαλίνη είναι αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αντιμικροβιακές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ΡΑ σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με ικανοποιητικά αποτελέσματα (JANSEN 2004).

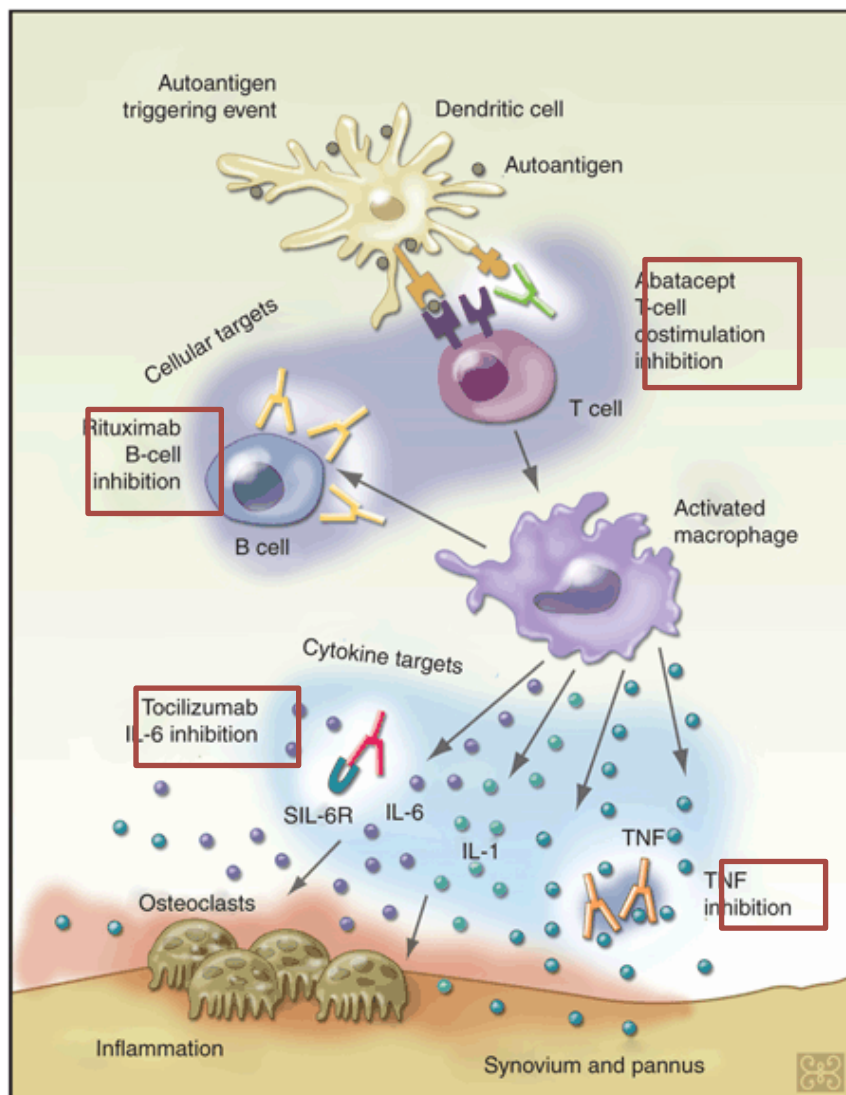
Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν ουσίες του οργανισμού που ή λαμβάνονται αυτούσιες ή συντίθενται με μοριακή γενετική, οι οποίες τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση και φαίνεται ότι μπορούν να τροποποιήσουν τη φυσική πορεία της νόσου, ανοίγοντας νέους θεραπευτικούς ορίζοντες. Τα φάρμακα αυτά έχει αποδειχτεί ότι καθυστερούν το ρυθμό των οστικών καταστροφών και βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα του ασθενή. Σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων υπάγονται οι αντι-TNF- α παράγοντες όπως η Ινφλιξιμάμπη, η Ετανερσέπτη, η Ανταλιμουμάμπη και η पेγκκυλιωμένη Σερτολιζουμάμπη. Ακολουθούν οι αντι-IL-1 παράγοντες με κύριο εκπρόσωπο το Anankira, το οποίο όμως δεν φαίνεται να έχει το ίδιο καλά αποτελέσματα με τα αντι-TNF- α φάρμακα, (CLUSHAW 2010) και οι αντι-IL-6 παράγοντες όπως η Τοσιλιζουμάμπη. Η τελευταία έχει δείξει σχεδόν την ίδια δυναμική με τους αντι-TNF- α παράγοντες στην αντιμετώπιση της ΡΑ (SMOLEN 2008). Τέλος, αναφέρονται βιολογικοί παράγοντες έχουν στόχο μόρια των T και B-λεμφοκυττάρων. Στην πρώτη κατηγορία ανήκει ο αναστολέας της συνδιέγερσης των T-λεμφοκυττάρων CTLA4-Ig, η Αβατασέπτη. Η ουσία αυτή είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T- λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), συνδεδεμένου με τροποποιημένη μοίρα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης

G1(IgG1).Συνδέεται με τα CD80/86 διαμεμβρανικά μόρια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τα-λεμφοκυττάρων. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι αντι-CD20 παράγοντες με εκπρόσωπο τη Ριτουξιμάμπη. Πρόκειται για ένα ανθρώπο-μυϊκό χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG1 k) το οποίο κατευθύνεται κατά του CD20 μορίου, μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης των πρόδρομων Β κυττάρων (*pre-B cells*) και των ώριμων Β-λεμφοκυττάρων, επάγοντας την καταστροφή των τελευταίων *in vivo*.

Οι νέες αυτές θεραπείες αυτές χορηγούνται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συνδυασμένη χορήγηση Μεθοτρεξάτης και αντι-TNF-α φαρμάκων (EMERY 2006, SCHIFF 2010). Στο **Σχήμα 5** αναπαριστάται ο τρόπος δράσης των παραπάνω φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Για την επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού σχήματος, σπουδαίο ρόλο παίζει η γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενή. Συγκεκριμένα, η φορεία HbsAg, θα πρέπει να υπολογιστεί σοβαρά στη χορήγηση Ριτουξιμάμπης καθώς και ιστορικό νεοπλασίας στη χορήγηση αντί-TNF παραγόντων. Επιπλέον, η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες στη ΡΑ χρήζει συνδυασμού με Μεθοτρεξάτη και συνεχίζεται μόνον εφ' όσον υπάρχει ένδειξη ικανοποιητικής απάντησης της νόσου σε συνεχή θεραπεία επί τρεις μήνες τουλάχιστον. Αν η απάντηση δεν είναι ικανοποιητική η θεραπεία διακόπτεται και αντικαθίσταται με άλλο βιολογικό παράγοντα ή οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση κριθεί απαραίτητη (ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ 2011).

Σχήμα 5: τρόπος δράσης διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων. (SCOTT 2012)



II. ΧΡΟΝΙΑ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ως χρόνια περιοδοντίτιδα ορίζεται η φλεγμονώδης νόσος, μικροβιακής αιτιολογίας, που αποτελεί εξέλιξη της ουλίτιδας και το φάσμα της οποίας καλύπτει το 80-90% των νόσων του περιοδοντίου. Προσβάλλει το σύνολο των ιστών του περιοδοντίου και προκαλεί απρόβλεπτη, ανισομερή και ανισοβαρή καταστροφή των στηρικτικών ιστών, ιδίως του φατνιακού οστού. Χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό περιοδοντικών θυλάκων και την απώλεια πρόσφυσης (ARMITAGE 1999). Από παλαιότερες ταξινομήσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Περιοδοντολογίας η νόσος ήταν γνωστή ως «περιοδοντίτις των ενηλίκων» ή «χρόνια καταστροφική περιοδοντίτις» (MANTZABINOS-ΒΡΟΤΣΟΣ 2002).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Στα κλινικά χαρακτηριστικά της χρόνιας περιοδοντίτιδας περιλαμβάνονται σημεία και συμπτώματα, πολλά από τα οποία σχετίζονται από τη βαρύτητα της νόσου και συνοψίζονται ως εξής: 1) ύπαρξη περιοδοντικών θυλάκων, 2) απώλεια κλινικής πρόσφυσης, 3) απώλεια φατνιακού οστού, 4) προσβολή του σημείου συμβολής των ριζών, 5) ούλα οιδηματώδη με μεταβολές στο χρώμα από ελαφρώς ρόδινο σε ερυθρό, βαθύ ερυθρό, κυανέρυθρο ή κυανό και μεταβολές στο σχήμα, στη σύσταση και στον όγκο, 6) αιμορραγία από τον περιοδοντικό θύλακο κατά την ανίχνευση ή αυτομάτως, 7) κινητικότητα των δοντιών διαφόρου βαθμού, 8) παθολογική μετακίνηση των

δοντιών, 9) περιοδοντικά αποστήματα (MANTZABINOS-ΒΡΟΤΣΟΣ 2002, ΚΩΝΣΤΑ/ΝΙΔΗΣ 2003, LINDHE 2008).

Η χρόνια περιοδοντίτιδα εμφανίζει συνήθως βραδεία εξέλιξη, είναι δυνατόν όμως να συνυπάρχει και με περιόδους «ταχείας» εξέλιξης. Εν τέλει φαίνεται ότι η πορεία εξέλιξης της νόσου καθίσταται αντιληπτή μόνο με επαναλαμβανόμενες χρονικά μετρήσεις της απώλειας πρόσφυσης (SOCRANSKY 1984).

Η χρόνια περιοδοντίτιδα ανάλογα με την κλινική απώλεια πρόσφυσης διακρίνεται σε:

- Αρχόμενη χρόνια περιοδοντίτιδα, όταν η απώλεια πρόσφυσης είναι 1-2 χιλιοστά
- Μέσης βαρύτητας χρόνια περιοδοντίτιδα, όταν η απώλεια πρόσφυσης είναι 3-4 χιλιοστά
- Προκεχωρημένης βαρύτητας χρόνια περιοδοντίτιδα, όταν η απώλεια πρόσφυσης είναι ίση ή ξεπερνά τα 5 χιλιοστά.

Επιπλέον, ανάλογα με την έκταση της νόσου (αριθμός προσβεβλημένων θέσεων), η χρόνια περιοδοντίτιδα διακρίνεται σε:

- Εντοπισμένη χρόνια περιοδοντίτιδα, όταν η νόσος καταλαμβάνει <30% των θέσεων του οδοντικού φραγμού
- Γενικευμένη χρόνια περιοδοντίτιδα, όταν η νόσος καταλαμβάνει >30% των θέσεων του οδοντικού φραγμού (ARMITAGE 1999).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η χρόνια περιοδοντίτιδα αποτελεί τη συχνότερα εμφανιζόμενη, μετά την ουλίτιδα, νόσο του περιοδοντίου στον άνθρωπο. Όπως αποδεικνύεται από επιδημιολογικές μελέτες, είναι δυνατόν να εμφανίζεται σε κάθε ηλικία, με μεγαλύτερο επιπολασμό στις ηλικίες άνω των 35 ετών, ενώ η βαρύτητα της νόσου αυξάνει με την ηλικία (AAP/POSITION PAPER 2005).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν δημοσιευθεί αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, στην πλειοψηφία τους συγχρονικής επισκόπησης (*cross-sectional*), στις οποίες η βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου έχει εκτιμηθεί είτε μόνο με κλινικές παραμέτρους, είτε μόνο ακτινογραφικά, είτε και με συνδυασμό των δύο. Από όλες αυτές τις έρευνες φαίνεται πως προκεχωρημένη μορφή της περιοδοντικής νόσου προσβάλλει περίπου το 10-20% του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών (ομάδα υψηλού κινδύνου) με συχνότερη εμφάνιση στην ηλικιακή ομάδα των 50-60 ετών (AAP/POSITION PAPER 2005, DYE 2007, EKE AND DYE 2009, DEMMER 2010). Επιπλέον, ο επιπολασμός της χρόνιας περιοδοντίτιδας επηρεάζεται από το κριτήριο επιλογής της βαρύτητας της νόσου. Με κριτήριο επιλογής την απώλεια πρόσφυσης 4 χιλιοστών, ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 30% με διακυμάνσεις προς τα κάτω για ηλικιακές ομάδες 18-44 ετών και προς τα πάνω για ηλικιακές ομάδες 45-65 και άνω των 65 ετών (ALBANDAR/RAMS 2002).

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ένας πολύ μεγάλος αριθμός ερευνητικών εργασιών οι οποίες τεκμηριώνουν την άποψη ότι τα μικρόβια της οδοντικής πλάκας πυροδοτούν τους μηχανισμούς φλεγμονής στους περιοδοντικούς ιστούς, οδηγώντας τελικά στην καταστροφή και απώλεια των περιοδοντικών ιστών. Τουλάχιστον 700 διαφορετικά είδη μικροβίων έχουν ανιχνευθεί στη στοματική κοιλότητα, ενώ συγκεκριμένα στον περιοδοντικό θύλακο είναι δυνατόν να ανιχνεύονται 400 από αυτά (PASTER 2006).

Ο Waerhaug τη δεκαετία του '50 βασισμένος σε απλές κλινικές παρατηρήσεις ίασης της περιοδοντικής φλεγμονής μετά τη μηχανική απομάκρυνση της οδοντικής μικροβιακής πλάκας και της τρυγίας, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε περιοδοντικό θύλακο με ούλα που φλεγμαίνουν, πάντα θα ανιχνεύονται συσσωρεύσεις μικροβίων στη ριζική επιφάνεια (WAERHAUG 1955). Ακολούθησε πληθώρα κλινικών μελετών στον άνθρωπο, από τις οποίες αποδείχτηκε πως η μείωση του μικροβιακού φορτίου στον περιοδοντικό θύλακο οδηγεί σε αποτελεσματικό έλεγχο τόσο της ουλίτιδας όσο και της περιοδοντίτιδας (SUOMI 1971, LINDHE/NYMAN 1975, LÖE 2000). Επιπλέον, σύμφωνα με τη θεωρία της οικολογικής πλάκας (*ecological plaque theory*), η αρχική φλεγμονή στο περιοδόντιο προκαλείται από τη συσσώρευση πλάκας μη ειδικής σύνθεσης, αφού τα προϊόντα μεταβολισμού των βακτηρίων αποτελούν ικανό ερέθισμα για πρόκληση φλεγμονής όταν συγκεντρωθούν στους ιστούς σε ποσότητες που υπερβαίνουν το όριο αντίστασης του ξενιστή. Η έναρξη της φλεγμονής επιφέρει μεταβολές στο περιβάλλον του βιοϋμενίου, οι οποίες ευνοούν την αποίκιση του οικοσυστήματος από άλλα

συγκεκριμένα βακτήρια (κυρίως αναερόβια Gram(-)), τα οποία ανευρίσκονται στον περιοδοντικό θύλακο σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Ορισμένα από αυτά τα βακτήρια διαθέτουν λοιμογόνους παράγοντες, γεγονός που επιδρά στη βαρύτητα της νόσου. Με τη θεωρία αυτή εξηγείται ικανοποιητικά η ποικιλομορφία στη μικροβιακή σύνθεση του υποουλικού βιοϋμενίου, καθώς και η διαφορά στη βαρύτητα και στην εξέλιξη της περιοδοντικής βλάβης, τόσο ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα όσο και σε διαφορετικές περιοχές στο ίδιο στόμα (MARSH 1994, 2011).

Παρόλο που ακόμα δεν έχει αποδειχτεί το ακριβές φάσμα της μικροβιακής χλωρίδας που προκαλεί την φλεγμονή στους περιοδοντικούς ιστούς, οι Gram (-) αναερόβιοι μικροοργανισμοί θεωρούνται ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας (HAFFAJEE AND SOCRANSKY 1994, PAPAPANOU 1997, TIMMERMAN 2001, VAN WINKELHOFF 2002, VAN DER VELDEN 2006, PASTER 2006, DEMMER 2008). Μεταξύ αυτών των μικροβίων συγκαταλέγονται τα: *Porphyromonas gingivalis*, *Agreggatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia.*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* και μη ταξινομημένες σπειροχαίτες. Μελέτες έδειξαν πως οι μικροοργανισμοί αυτοί οργανώνονται υποουλικά σε ομάδες δημιουργώντας συμπλέγματα. Ένα από αυτά, το «ερυθρό σύμπλεγμα» αποτελούμενο από τα είδη *B.forsythensis*, *P.gingivalis* και *Tr.denticola*, συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου (SOCRANSKY 1998).

Αξίζει να αναφερθεί, πως για την εμφάνιση της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών καθοριστικός παράγοντας είναι και η αντίδραση του ξενιστή (*host response*) στους παθογενετικούς μηχανισμούς εμφάνισης των βλαβών. Δύο είναι οι βασικοί ανοσολογικοί άξονες που διακρίνονται στους περιοδοντικούς ιστούς. Ο πρώτος άξονας προϋποθέτει την ενεργοποίηση των αντισωμάτων, του συμπληρώματος και των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και αφορά στην περιοχή της ουλοδοντικής σχισμής. Ο δεύτερος άξονας προϋποθέτει την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων και αφορά στην περιοχή του συνδετικού ιστού. Ο πρώτος άξονας ενεργοποιείται άμεσα, με την παρουσία των περιοπαθογόνων στην ουλοδοντική σχισμή. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα κινούνται ταχέως προς τους χημειοτακτικούς παράγοντες, προσφέρουν την αρχική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή και ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση με τη φαγοκυττάρωση και λύση των μικροβίων ή την εξωκυττάρια έκλυση των ενζύμων τους. Σε περίπτωση αποτυχίας ελέγχου της φλεγμονής στο περιβάλλον της ουλοδοντικής σχισμής από τα ουδετερόφιλα, ενεργοποιείται ο δεύτερος άξονας, οπότε τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα στο συνδετικό ιστό και σε συνδυασμό με τα λεμφοκύτταρα αναλαμβάνουν τον έλεγχο της φλεγμονής (MIYASAKI 1991, OFFENBACHER 1996, DENNISON/VAN DYKE 1997, VAN DYKE/ VAN WINKELHOFF 2013).

Τα τελευταία χρόνια διερευνήθηκε και ο ρόλος του γενετικού-γονιδιακού υπόβαθρου στην εξέλιξη της παθογένειας της χρόνιας περιοδοντίτιδας. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους έδειξαν πως η χρόνια περιοδοντίτιδα εμφανίζει κληρονομικότητα σε ποσοστό περίπου 50% (MICHALOWICZ 2000). Επιπλέον, έχει

βρεθεί ότι πολυμορφισμοί κάποιων γονιδίων τα οποία ρυθμίζουν την παραγωγή κυτοκινών (IL-1α και IL-1β), είναι δυνατόν να επηρεάζουν τη βαρύτητα και εξέλιξη της χρόνιας περιοδοντίτιδας (SHAPIRA 2005, KINANE 2005).

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της χρόνιας περιοδοντίτιδας είναι α) το κάπνισμα, β) ψυχολογικοί παράγοντες και το stress, γ) διάφορες συστηματικές νόσοι όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η HIV λοίμωξη, αιματολογικές διαταραχές και δ) οι γενετικοί παράγοντες (HAFFAJEE 1991, ALBANDAR 2000, SKALERIC 2000, STANFORD 2003, VAN DER VELDEN 2006, PERUZZO 2007, CHAFFEE 2010).

III. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Αυτοανοσία στην περιοδοντική νόσο

Η πρώτη αναφορά εμπλοκής της αυτοανοσίας στην αιτιοπαθογένεια της Π.Ν έγινε το 1965 από τους **Brandtzaeg και συν. (1965)** χωρίς όμως να αναφέρονται ισχυρές ενδείξεις, εφόσον η μελέτη αναφέρεται στην ανίχνευση πλασματοκυττάρων σε δείγματα ουλικού ιστού ασθενών με περιοδοντίτιδα και όχι στην ανίχνευση αντισωμάτων. Έκτοτε, πλήθος μελετών ασχολήθηκε με το θέμα αυτό.

Σε αρκετές από αυτές διερευνήθηκε η παρουσία αντισωμάτων ενάντια στο κολλαγόνο τύπου I του ορού ασθενών με περιοδοντίτιδα. Το επίπεδο των αντισωμάτων αυτών βρέθηκε υψηλότερο σε σχέση με το επίπεδό τους στον ορό υγιών μαρτύρων (FTIS 1986). Αντίθετα, η μελέτη των **Hirsch και συν. (1989)** έδειξε ότι τα επίπεδα

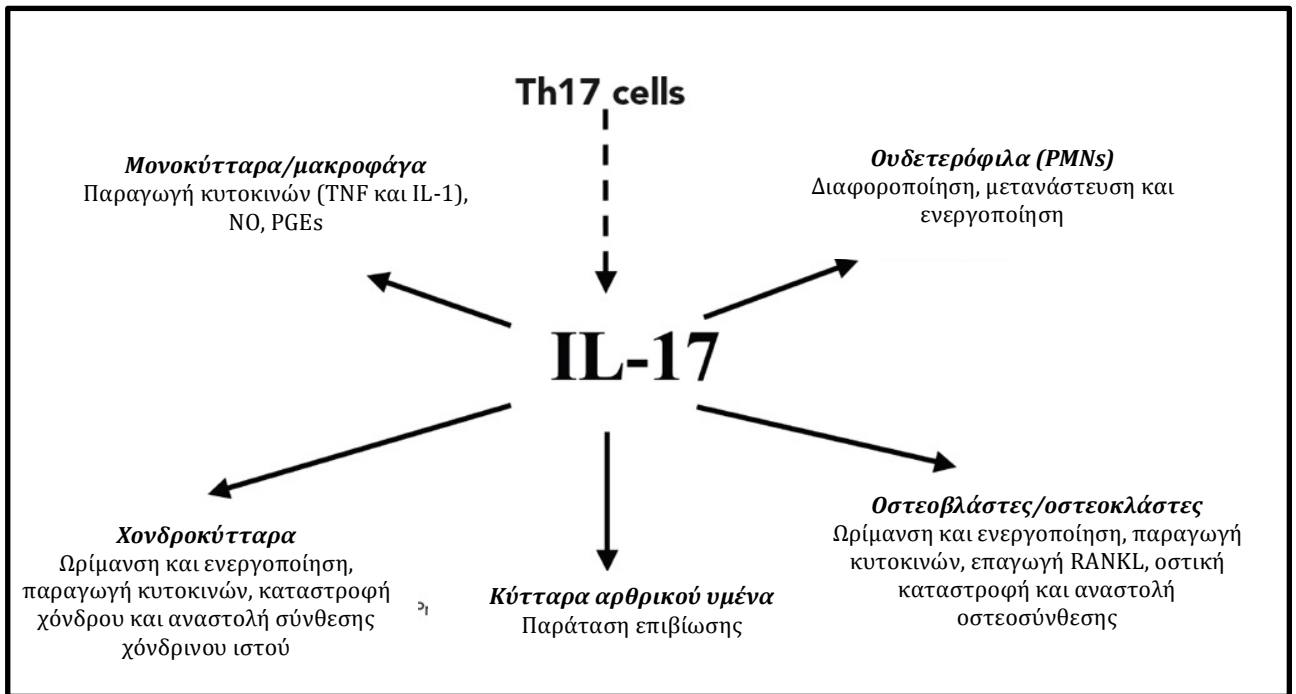
αντισωμάτων κατά του κολλαγόνου I ήταν σε πολύ χαμηλά επίπεδα στον ορό ασθενών με περιοδοντίτιδα. Τα κύτταρα που παράγουν τα αντισώματα αυτά είναι δύσκολα ανιχνεύσιμα στο περιφερικό αίμα των ασθενών, σε αντίθεση με τη συχνότητα εμφάνισης τους στα ούλα. Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρουν και άλλες μελέτες που βρήκαν ότι τα κύτταρα που παράγουν αντισώματα κατά του κολλαγόνου I εντοπίζονται κυρίως στα ούλα των ασθενών με περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης (JONSSON 1991) καθώς και ότι τα αντισώματα αυτά βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο στα ούλα σε σχέση με το περιφερικό αίμα των ασθενών (ANUSAKSATHIEN 1992, RAJAPAKSE 2004). Σε άλλη μελέτη, βρέθηκαν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων κατά του κολλαγόνου I (IgG) στο ουλικό υγρό ασθενών με περιοδοντίτιδα, σε σχέση με τον ορό και σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τον ορό υγιών μαρτύρων (SUGAWARA 1992).

Αντικείμενο μελέτης αποτέλεσαν επίσης τα κυτταροπλασματικά αντισώματα κατά των ουδετεροφίλων (*Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies - ANCA*). Οι **Novo και συν. (1999)** μελέτησαν 30 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και 30 ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ). Καθεμία ομάδα ασθενών χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, ανάλογα με την παρουσία ή μη περιοδοντίτιδας. Τα επίπεδα των ANCA ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς που έπασχαν από ΣΕΛ και περιοδοντίτιδα σε σχέση με τους μη πάσχοντες από περιοδοντίτιδα. Στην ομάδα της ΡΑ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν επίσης την παρουσία αυτοαντισωμάτων ANCA σε περιοδοντικούς ασθενείς προτείνοντας τον μηχανισμό αυτό δυνητικά ως έναν από τους παθογενετικούς μηχανισμούς πρόκλησης περιοδοντίτιδας (SHARMA 2006).

Ενδείξεις αυτοανοσίας στην ΠΝ δίνει η αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων ενάντια στην ανθρώπινη πρωτεΐνη heat-shock protein 60 (HSP 60) και ενάντια στην ομόλογη της πρωτεΐνη GroEL, η οποία παράγεται από τον *P.gingivalis*, στους ασθενείς που πάσχουν από περιοδοντίτιδα σε σχέση με τους υγιείς. Έχει βρεθεί ότι η ανοσολογική απόκριση ενάντια στην βακτηριακή πρωτεΐνη hsp60 κινητοποιεί την απόκριση στην ανθρώπινη hsp60 και ότι τα αντισώματα αυτά αλληλεπιδρούν (*cross-reaction*) μεταξύ τους. Ο μηχανισμός αυτός πιθανόν να αποτελεί σημαντική παράμετρο στην αιτιοπαθογένεια της περιοδοντικής νόσου (HOTOKEZAKA 1994, MAEDA 1994, TABETA 2000).

Τελευταία, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι πρωταγωνιστικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της περιοδοντικής νόσου παίζει η ιντερλευκίνη IL-17 που παράγεται από τα Τ βοηθητικά κύτταρα 17 (TH17), μιας υποομάδας CD4+T κυττάρων (**Σχήμα 6**). Έχει παρατηρηθεί πως τα επίπεδα της IL-17 είναι υψηλά στις περιοδοντικές βλάβες, δηλαδή κοντά σε θέσεις οστικής καταστροφής, και πως αυτή η κυτοκίνη ασκεί τη δράση της στα μακροφάγα προκαλώντας απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής όπως IL-1 και TNF- α (KRAMER 2007, OHYAMA 2009). Τα TH17 κύτταρα είναι προστατευτικά ενάντια σε βακτήρια και μύκητες, όμως φαίνεται πως εμπλέκονται και στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και αναγνωρίζονται πλέον ως κατηγορία Τ κυττάρων που συνδέεται με οστική απορρόφηση (SATO 2006, GAFFEN 2008). Επίσης, εμπλέκονται σε μηχανισμούς αυτοανοσίας και για το λόγο αυτό η συμμετοχή τους στην αιτιοπαθογένεια της περιοδοντικής νόσου αποτελεί ισχυρή ένδειξη ύπαρξης αυτοανοσίας και σε αυτήν (MOUTSOPOULOU 2012).

ΣΧΗΜΑ 6: τρόπος δράσης της IL-17 στις διάφορες ομάδες κυττάρων. (MIOSSEC 2008)



Ρυθμιστικό ρόλο στις αυτοάνοσες διεργασίες στην περιοδοντική νόσο παίζουν επίσης και τα T ρυθμιστικά κύτταρα (*T-regulatory cells CD4+*, *CD25+*) (NAKAJIMA 2005). Στους ασθενείς που εμφανίζουν ευπάθεια στην περιοδοντική νόσο αυξάνεται η συγκέντρωση των αυτοαντιγόνων και ενεργοποιούνται τα T και B κύτταρα.

Μολονότι τα T ρυθμιστικά κύτταρα αυξάνονται στην περιοχή της βλάβης, ο αριθμός τους πιθανόν δεν επαρκεί για τον έλεγχο της κατάστασης. Αντίθετα, σε μη ευπαθή άτομα ο μηχανισμός ελέγχεται επαρκώς από τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (T-reg). Ταυτόχρονα, ιστικά στοιχεία που απελευθερώνονται και λειτουργούν ως αντιγόνα προσλαμβάνονται από μακροφάγα και ινοβλάστες (scavenger cells), γεγονός που ευνοεί και επιταχύνει τη διαδικασία της επούλωσης (GEMMELL 2007).

Στην προσπάθεια μελέτης των μηχανισμών αυτοανοσίας στην περιοδοντική νόσο, πέρα από τα προαναφερθέντα μελετήθηκαν και άλλοι κυτταρικοί στόχοι. Οι **Govze & Herzberg** το 1993 ανέλυσαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά πρωτεϊνών των δεσμοσωματίων (*desmosomal proteins*), τις λεγόμενες δεσμογλεΐνες, στο περιφερικό αίμα και στο ουλικό υγρό 10 ασθενών με περιοδοντίτιδα και 10 υγιών μαρτύρων. Αυξημένα επίπεδα IgG αντισωμάτων κατά των πρωτεϊνών αυτών βρέθηκαν στον ορό των ασθενών σε σχέση με τα επίπεδα των 10 υγιών μαρτύρων, ενώ η δραστικότητα των αντισωμάτων από το ουλικό υγρό σε περιοχές με περιοδοντική βλάβη ήταν ισχυρότερη σε σχέση με τα αντισώματα που προέρχονταν από υγιείς περιοχές.

Κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί μεταξύ PA και ΠN

Το 1973, οι **Snyderman και McCarty** ήταν οι πρώτοι που αναφέρθηκαν σε κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ ρευματοειδούς αρθρίτιδας και περιοδοντίτιδας. Τόσο η PA όσο και η ΠN χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διεργασία πλησίον του οστού, με την εκδήλωση τυπικών χαρακτηριστικών φλεγμονής (πόνος, οίδημα, ευαισθησία) και τελικό επακόλουθο την οστική καταστροφή.

Το πρώτο στοιχείο που φαίνεται να συνδέει τη PA και την ΠN είναι οι κοινοί μηχανισμοί ανοσιακής απάντησης του ξενιστή. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι δύο νόσοι χαρακτηρίζονται από αυξημένη εισροή φλεγμονωδών κυττάρων μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στον ιστό-στόχο (ουλοδοντική σχισμή ή θύλακος και αρθρικός υμένας). Τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική ανοσιακή απόκριση φαίνεται ότι

συμβάλλουν στην παθογένεια των δυο νόσων, με πρωταγωνιστές τις κυτοκίνες και τους μεσολαβητές φλεγμονής (TNF- α , IL-1, IL-6, PGE2). Επιπρόσθετο χαρακτηριστικό είναι η αυξημένη παραγωγή μεταλλο- πρωτεϊνών (*MMPs*) από τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες, με ταυτόχρονη μείωση των αναστολέων τους (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases- TIMPs*). Όλα αυτά τα μόρια διαμεσολαβούν στην ιστική καταστροφή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και την περιοδοντίτιδα (MERCADO 2003, BARTOLD 2005).

Στη φλεγμονή που χαρακτηρίζει και τις δύο παθήσεις, η ισορροπία μεταξύ οστικού ανασχηματισμού και απορρόφησης διαταράσσεται προς την οστική απορρόφηση με τη μεσολάβηση των οστεοκλαστών. Η εισροή πρόδρομων οστεοκλαστών στην φλεγμαίνουσα περιοχή και η διαφοροποίηση τους σε ώριμους οστεοκλάστες ρυθμίζονται από τον άξονα RANK/RANKL/OPG. Ο RANK είναι υποδοχέας που εκφράζεται στους προ-οστεοκλάστες. Οι RANKL και OPG είναι κυτοκίνες της οικογένειας TNF, έχουν αντίθετη δράση και εκκρίνονται από τους οστεοβλάστες και τα στρωματικά κύτταρα της θεμέλιας ουσίας. Ο RANKL προάγει την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, ενώ η OPG την αναστέλλει. Η σύνδεση του RANKL με τον RANK επάγει τη διαφοροποίηση των προ-οστεοκλαστών σε ενεργούς οστεοκλάστες, ενώ αντίθετα η σύνδεση της OPG με τον RANK αναστέλλει τη διαφοροποίηση αυτή (MCINNIS 2007, COCHRAN 2008). Ένας ακόμη άξονας που συνδέεται με οστική καταστροφή και στις δύο νόσους είναι αυτός των RANK/OPG/TRAIL.

Το τελευταίο (*TNF-related apoptosis inducing ligand*) συνδέεται επίσης στην OPG και έχει παρόμοια δράση με το RANKL, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και την οστική καταστροφή (BARTOLD 2005).

Ο μικροβιακός παράγοντας (οδοντική μικροβιακή πλάκα) έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της περιοδοντικής νόσου. Σε ότι αφορά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αν και δεν εμπλέκονται συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη στην έναρξη και εξέλιξη της νόσου, μια μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε έξαρση/μη καλά ελεγχόμενη (*refractory arthritis*) και περιοδοντίτιδα έδειξε ότι στο 100% των δειγμάτων πλάκας και αρθρικού υγρού και στο 83% των δειγμάτων ορού ανιχνεύτηκαν περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια. Τα τρία συχνότερα ανιχνεύσιμα μικροβιακά στελέχη ήταν η *P. intermedia*, ο *P. gingivalis* και το *T. denticola*. Ακόμη αξίζει να αναφερθεί ότι το περιοπαθογόνο μικρόβιο *P.gingivalis* είναι το μόνο που εκφράζει το ένζυμο PAD, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετα-μεταφραστική μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλλίνη (κιτρουλλινοποίηση). Η ικανότητα επομένως του *P.gingivalis* να εκφράζει το ένζυμο PAD υποδηλώνει ότι προκαλεί την παραγωγή αυτοαντισωμάτων ACCPs, τα οποία είναι παθογνωμικά για τη PA, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο την εκδήλωση και έκφραση της νόσου (MARTINEZ-MARTINEZ 2009).

Επιπλέον, στο αρθρικό υγρό ασθενών με PA έχουν ανιχνευθεί τόσο το DNA του συγκεκριμένου περιοπαθογόνου όσο και αντισώματα εναντίον του (MOEN 2006, LIAO 2009, MIKULS 2009, MARTINEZ-MARTINEZ 2009).

Ο ρευματοειδής παράγοντας μολονότι παράγεται στα 2/3 των ασθενών που πάσχουν από ΡΑ δεν είναι παθογνωμονικός για τη διάγνωση της νόσου. Αρκετές μελέτες αναφέρουν την παρουσία του RF σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, ακόμα και στην περιοδοντίτιδα (ROSENSTEIN 2004). Ανιχνεύεται σε ουλικό ιστό, στην υποουλική πλάκα, στο σάλιο και στον ορό ασθενών με περιοδοντίτιδα, ιδίως ταχείας εξέλιξης (THE 1991, ROSENSTEIN 2004). Οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα IgG και IgM αντισωμάτων στον ορό, έναντι μικροοργανισμών του στόματος σε σχέση με οροαρνητικούς με περιοδοντίτιδα, παρόλα αυτά, ο βαθμός συσχέτισης της παρουσίας του ρευματοειδή παράγοντα με την βαρύτητα και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου δεν είναι ακόμα γνωστός (DETERT 2010).

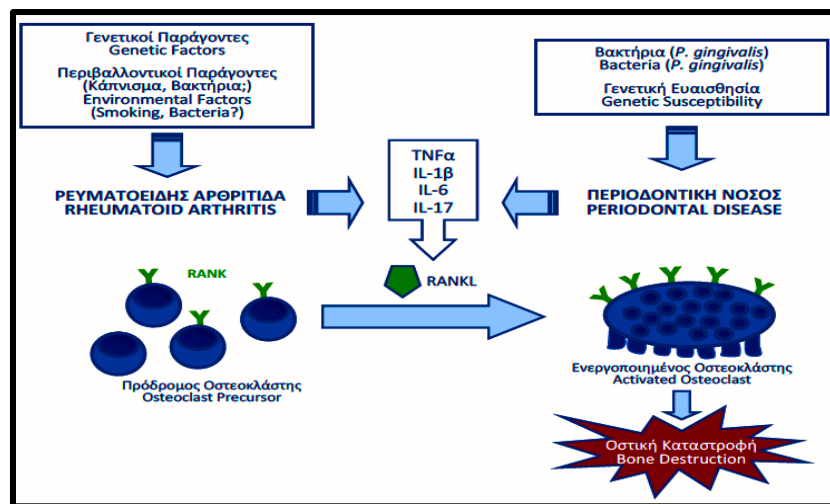
Αναφορά αξίζει να γίνει και για τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η οποία εκκρίνεται από το ήπαρ και ανήκει στην κατηγορία των πρωτεϊνών οξείας φάσεως. Διαδραματίζει βασικό ρόλο κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής, με το να αναγνωρίζει τα ξένα παθογόνα βακτήρια και να εκκινεί την καταστροφή τους μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (SZALAI 1997, ABD 2011). Η άνοδος των επιπέδων της CRP στον ορό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα συσχετίζεται με εξέλιξη οστικών βλαβών και επιδείνωση της νόσου, ενώ αντίθετα ελάττωση των επιπέδων της συνεπάγεται βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών (DEVLIN 1997). Αυξημένα επίπεδα CRP εμφανίζονται και στον ορό ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα και περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (SALZBERG 2006, SUN 2009, YOSHII 2009).

Κοινό χαρακτηριστικό των δύο νόσων αποτελεί επίσης η εμπλοκή των TH17 και της IL-17 στην αιτιοπαθογένειά τους. Τα TH17 παίζουν ρόλο στην έναρξη αρκετών αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αλλά και στην έναρξη της περιοδοντικής νόσου. Τα επίπεδα της IL-17 είναι υψηλά στους περιοδοντικούς ιστούς, κυρίως κοντά σε θέσεις οστικής καταστροφής (OHYAMA 2009), παρόλα αυτά, η δράση της δεν έχει απόλυτα τεκμηριωθεί. Τα TH17 κύτταρα είναι προστατευτικά απέναντι σε μικρόβια και μύκητες, αλλά έχουν επίσης εμπλακεί στην καταστροφική φάση της περιοδοντικής νόσου (GAFFEN 2008). Τα TH17 κύτταρα αναγνωρίζονται πλέον ως οστεοκλαστο-γενετικός λεμφοκυτταρικός πληθυσμός που συνδέει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων με την οστική απορρόφηση (SATO 2006).

Οι δυο νόσοι φαίνεται να εμφανίζουν παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο καθώς και κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν και τροποποιούν την εκδήλωσή τους. Διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορεί να επιδράσουν σε ένα ευαίσθητο γενετικό υπόστρωμα εκκινώντας μια αυτοάνοση αντίδραση. Το 1987, αποδείχτηκε η συσχέτιση μεταξύ HLA-DR4 και περιοδοντίτιδας ταχείας εξέλιξης. Η μελέτη έδειξε πως ασθενείς με περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης εμφανίζουν σε ποσοστό 80% το HLA-DR4, έναντι στο 38% της ομάδας ελέγχου (KATZ 1987). Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που επιβεβαίωσαν την αρχική, εξετάζοντας τα γονίδια που κωδικοποιούν το HLA-DR4 (BONFIL 1999). Τα γονίδια αυτά, όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, φέρουν τον ρευματοειδή επίτοπο, ο οποίος παίζει ρόλο στην εμφάνιση και έκφραση της PA (VAN DER HELM-VAN MIL 2005, DE VRIES 2011, KURKÓ 2013). Τεκμηριωμένος

περιβαλλοντικός παράγοντας που δρα ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου σε άτομα HLA-DR4 θετικά είναι το κάπνισμα (MCINNES 2007).

Αναφορικά με τους κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες των δύο νόσων, το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως επιβαρυντικός τροποποιητικός παράγοντας και στις δύο νόσους (LUNDSTROM 2009, HITCHON 2010). Εμφανίζεται αυξημένος κίνδυνος για απώλεια πρόσφυσης και οστού σε καπνιστές (2-8 φορές) σε σχέση με τους μη καπνιστές, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τη δόση καπνίσματος (JOHNSON 2007). Έχει βρεθεί επίσης συσχέτιση του καπνίσματος, της κακής στοματικής υγιεινής και της ανοσολογικής απόκρισης απέναντι στο βακτήριο *P.gingivalis* σε άτομα οροθετικά σε ACCP. Η σχέση μεταξύ των παραπάνω παραγόντων δεν είναι ακόμα πλήρως τεκμηριωμένη (HITCHON 2010).



ΣΧΗΜΑ 7: Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη τόσο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όσο και της περιοδοντικής νόσου, οδηγώντας στη σύζευξη των κοινών χρόνιων φλεγμονωδών μηχανισμών και τελικά στην οστική καταστροφή.⁽²¹³⁾

Μελέτες συσχέτισης Ρευματοειδούς αρθρίτιδας και περιοδοντίτιδας

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα μελετών με σκοπό τη διερεύνηση της όποιας συσχέτισης της περιοδοντικής νόσου με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πρόκειται για μελέτες πειραματικές, επιδημιολογικές αλλά και παρέμβασης, οι οποίες εμφανίζουν διαφορές στο σχεδιασμό, στο δείγμα ασθενών και μαρτύρων, στον ορισμό που θέτουν για την περιοδοντική νόσο και για τους λόγους αυτούς δεν υπάρχει σαφής καταγραφή του βαθμού συσχέτισης των δύο νοσολογικών οντοτήτων.

Πειραματικές μελέτες

Σε όλες τις πειραματικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί προκύπτει συσχέτιση της ΠΝ με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (**Πίνακας 5**). Για παράδειγμα, οι **Ramamurthy και συν. (2005)** έδειξαν πως η πειραματική πρόκληση ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ζωικό μοντέλο (ποντίκια) οδήγησε σε εμφάνιση κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων περιοδοντικής νόσου. Σκοπός της μελέτης ήταν η επίπτωση της φλεγμονής και της ιστικής καταστροφής στους περιοδοντικούς ιστούς, καθώς και η επίδραση της γονιδιακής θεραπείας με TIMP-4. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη οστική καταστροφή στους περιοδοντικούς ιστούς και αυξημένη κινητικότητα των δοντιών καθώς και αύξηση των κυτοκινών IL-1, TNF-α και MMPs. Στην πειραματική ομάδα, η εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας επέφερε βελτίωση όλων των παραμέτρων. Είναι σημαντικό, ότι στη μελέτη αυτή η εμφάνιση καταστροφής των περιοδοντικών ιστών σημειώθηκε χωρίς καμία μεταβολή της υποουλικής χλωρίδας. Η μελέτη των **Trombone και συν. (2010)** είχε ως σκοπό τη διερεύνηση αλληλεπίδρασης της πειραματικά

προκληθείσας ΡΑ και περιοδοντίτιδας (από Ρ.γ και Α.α) σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα πειραματόζωα με υπερ-φλεγμονώδη γονότυπο εμφάνιζαν πολύ υψηλά επίπεδα TNF-α, IL-1b, IL-17, MMP-13, και RANKL μετά την πρόκληση των δυο νοσημάτων, εκδηλώνοντας και εκτεταμένη οστική καταστροφή, σε αντίθεση με πειραματόζωα λιγότερο ευπαθή. Επιπλέον, η πρόκληση ΡΑ σε ποντίκια σχετίστηκε με αυξημένη οστική απώλεια στο οστόν της γνάθου όπως προσδιορίστηκε από ιστολογική και τομογραφική εξέταση, μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα και αντίστοιχα αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (PARK 2011). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη των **Queiroz-Junior και συν. (2011)** όπου εκτιμήθηκε επιπλέον και η ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF-α και χλωρεξιδίνης σε όσα πειραματόζωα εμφάνισαν ΠΝ. Η θεραπεία με αντι-TNF-α περιόρισε τόσο την ΡΑ όσο και την ΠΝ, ενώ η χλωρεξιδίνη περιόρισε μόνο την ΠΝ. Οι **Cantley και συν. (2011)** στη μελέτη τους αναζητούν τη σχέση μεταξύ αρθρίτιδας και προ-υπάρχουσας περιοδοντίτιδας σε ποντίκια (προκληθείσα περιοδοντίτιδα με ένεση στελεχών *P.gingivalis*). Η πρόκληση πειραματικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας είχε ταχύτερη και βαρύτερη εξέλιξη στα πειραματόζωα με ιστορικό περιοδοντίτιδας, σε σχέση με τα περιοδοντικά υγιή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: πειραματικές μελέτες συσχέτισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας και περιοδοντίτιδας

Μελέτη	Σχεδιασμός μελέτης	Αποτελέσματα
Ramamurthy NS et al. 2005	Πρόκληση πειραματικής αρθρίτιδας οντίκι. Ομάδα ελέγχου: φαρμακευτική αγωγή (+) Ομάδα μαρτύρων: φαρμακευτική αγωγή (-)	<u>Ομάδα μαρτύρων:</u> εκτεταμένη οστική απώλεια, κινητικότητα των δοντιών και αυξημένη παραγωγή MMPs, TNF-α και IL-1β.
Trombone et al. 2010	Αλληλεπίδραση πειραματικά προκληθείσας ΡΑ και περιοδοντίτιδας (από Ρ.β και Α.α) σε ποντίκια	Συσχέτιση ΠΝ και ΡΑ στα πειραματόζωα με εκδήλωση οστικής απώλειας.
Queiroz-Junior et al 2011	Πειραματική ΡΑ σε ποντίκια και αξιολόγηση θεραπείας με Anti-TNF-α και χλωρεξιδίνης σε όσα εμφάνισαν ΠΝ	Συσχέτιση ΠΝ και ΡΑ στα πειραματόζωα με εκδήλωση οστικής απώλειας. Η θεραπεία με Anti-TNF-α περιόρισε ΡΑ και ΠΝ, ενώ η χλωρεξιδίνη περιόρισε μόνο ΠΝ
Park et al 2011	Πρόκληση πειραματικής αρθρίτιδας σε ποντίκια. Ομάδα ελέγχου: ποντίκια με ΡΑ Ομάδα μαρτύρων: υγιή ποντίκια	<u>Ομάδα ελέγχου:</u> έντονη οστεοκλαστική δραστηριότητα, επομένως σημαντική οστική απώλεια.
Cantley et al 2011	Πρόκληση πειραματικής αρθρίτιδας σε ποντίκι προϋπάρχουσα περιοδοντίτιδα	Ταχύτερη εξέλιξη και βαρύτερη έκφραση ΡΑ σε έδαφος περιοδοντίτιδας
de Aquino et al 2014	Αλληλεπίδραση πειραματικά προκληθείσας ΡΑ και περιοδοντίτιδας (από Ρ.β και Ρ.η) σε ποντίκια	Ταχύτερη εξέλιξη και βαρύτερη έκφραση ΡΑ σε έδαφος περιοδοντίτιδας, αυξημένη παραγωγή IL-17 και οστική καταστροφή.

Επιδημιολογικές μελέτες

Μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές κλινικές μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης περιοδοντίτιδας και ΡΑ (**Πίνακας 6**). Στην πλειοψηφία τους είναι μελέτες ασθενών-μαρτύρων με μικρούς πληθυσμούς λιγότερους των 100 ατόμων. Υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια στο σχεδιασμό τους και ειδικά στους ορισμούς της περιοδοντίτιδας και της ΡΑ. Η περιοδοντίτιδα τυπικά εκτιμάται κλινικά με καταμέτρηση του βάθους των θυλάκου (ΒΘ) και των επιπέδων κλινικής απώλειας πρόσφυσης (ΑΠ) σε διάφορες οδοντικές επιφάνειες. Οι ορισμοί της περιοδοντίτιδας στις κλινικές μελέτες της ΡΑ ποικίλλουν ευρέως, από την αυτοαναφερόμενη νόσο και την απώλεια δοντιών, μέχρι τα διάφορα επίπεδα απώλειας πρόσφυσης σε μία ή περισσότερες θέσεις του φραγμού τα οποία θεωρούνται ως παρουσία της νόσου (DE PABLO 2009). Άλλες μελέτες έχουν διερευνήσει επίσης τη σχέση της ΡΑ με διάφορες μορφές περιοδοντίτιδας (χρόνια και επιθετική, εντοπισμένη και γενικευμένη). Ο ορισμός της ΡΑ εμφανίζεται πιο σταθεροποιημένος επειδή οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του *American College of Rheumatology* (ACR) για τον καθορισμό της ΡΑ. Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν υποκειμενικά και ανακριβή κριτήρια όπως η αυτοαναφερόμενη ΡΑ (DE PABLO 2009).

A. Επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την επίπτωση της PA στο περιοδόντιο

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, η οποία ανέλυσε στοιχεία από την εθνική μελέτη υγείας και διατροφής των ΗΠΑ (NHANES). Πρόκειται για τη μελέτη των **de Pablo και συν. (2008)** (NHANES III, 1988-1994), οι οποίοι συμπεριέλαβαν άτομα άνω των 60 ετών που είχαν υποβληθεί σε οδοντιατρικές και μυοσκελετικές εξετάσεις. Σε αυτή την έρευνα η διάγνωση της PA βασίστηκε στα κριτήρια του ACR και η διάγνωση της περιοδοντίτιδας καθορίστηκε με την παρουσία μίας τουλάχιστον θέσης με απώλεια πρόσφυσης αλλά και BΘ >4 mm. Η περιοδοντική κατάσταση κατηγοριοποιήθηκε ως (1) μη περιοδοντίτιδα, (2) περιοδοντίτιδα και (3) νωδότητα. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι από τους 4.461 συμμετέχοντες, οι 103 διαγνώστηκαν με PA. Η διάγνωση της PA και η νωδότητα συσχετίστηκαν ισχυρά με αναλογία σχετικών πιθανοτήτων (OR) 2,3 μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και το κάπνισμα. Η συσχέτιση με τη νωδότητα ήταν ιδιαίτερα έντονη για τους οροθετικούς με PA (OR 4,5). Η διάγνωση της PA συσχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερο αριθμό απολεσθέντων δοντιών (20 έναντι 16, $p < 0,001$), αν και δεν τεκμηριώθηκε εάν τα δόντια αυτά χάθηκαν λόγω περιοδοντικής νόσου. Η συσχέτιση της PA με την παρουσία της περιοδοντίτιδας, αν και παρούσα, ήταν λιγότερο ισχυρή (OR 1,82). Ωστόσο, ο πληθυσμός των ασθενών σε αυτή τη μελέτη ήταν σημαντικά πιο ηλικιωμένος σε σχέση με τις περισσότερες μελέτες. Συνεπώς, οι ασθενείς με περιοδοντική νόσο ίσως είχαν ήδη χάσει μερικά δόντια λόγω της προκεχωρημένης περιοδοντίτιδας, συμβάλλοντας πιθανά στην μεγαλύτερη απώλεια δοντιών στον πληθυσμό με PA.

Στη συνέχεια γίνεται αναφορά μικρότερων επιδημιολογικών μελετών (**πίνακας 6**), των οποίων τα αποτελέσματα κάποιες φορές είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, το 1989, οι **Sjöström και συν.** ανέφεραν βελτιωμένη περιοδοντική κατάσταση, μικρότερη συχνότητα εμφάνισης προχωρημένης βαρύτητας περιοδοντικής νόσου καθώς και βελτιωμένη στοματική υγιεινή σε 161 ασθενείς με PA σε σχέση με αντίστοιχους υγιείς, ενώ οι **Tolo et al. (1990)** κατέγραψαν αυξημένα ποσοστά απώλειας δοντιών και μειωμένη οστική στήριξη αλλά και αυξημένα επίπεδα IgG αντισωμάτων στον ορό κατά των *Bacteroides gingivalis*, *Campylobacterium* *ochracea* και *Eubacterium* *saburreum* σε ασθενείς με PA σε σχέση με υγιείς. Ακόμα και οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με αντιφλεγμονώδη παρουσίαζαν αυξημένους δείκτες αιμορραγίας στην ανίχνευση, αυξημένα βάθη θυλάκων, αυξημένα ποσοστά απώλειας πρόσφυσης και απώλειας δοντιών σε σύγκριση με συστηματικά υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας, φύλου, επιπέδου στοματικής υγιεινής και συνηθειών καπνίσματος. Οι **Kässer και συν. (1997)** αξιολόγησαν 50 ασθενείς με PA και 101 μάρτυρες όμοιους ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, και τη στοματική υγιεινή. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι ασθενείς με μακροχρόνια ενεργή PA που λάμβαναν τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (N = 46), κορτικοστεροειδή (N = 38), ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (N = 43), εμφάνιζαν υψηλότερο ποσοστό ουλικής αιμορραγίας (αυξημένο κατά 50%), μεγαλύτερο ΒΘ, μεγαλύτερη απώλεια πρόσφυσης και περισσότερα απολεσθέντα δόντια σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι **Mercado και συν. (2001)** εξέτασαν τον επιπολασμό και τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας και PA σε 65 συνεχόμενους ασθενείς που επισκέφτηκαν μια ρευματολογική κλινική. Δεν

παρατηρήθηκαν διαφορές στη συσσώρευση πλάκας ή την αιμορραγία στην ανίχνευση μεταξύ των ομάδων ελέγχου και ΡΑ. Η περιοδοντική εξέταση περιέλαβε μέτρηση ΒΘ και ΚΑΠ, απώλεια δοντιών, και ακτινογραφική οστική καταστροφή. Η μεγαλύτερη οστική απώλεια χρησιμοποιήθηκε για ταξινόμηση κάθε ασθενούς ως εξής: Α0 (καμία οστική απώλεια), Α1 (αρχόμενη οστική απώλεια), Α2 (μέτρια οστική βλάβη που αντιστοιχεί μέχρι τα 2/3 του μήκους της ρίζας) και Α3 (προχωρημένη οστική καταστροφή). Το ποσοστό των ασθενών με ΡΑ στις κατηγορίες Α0 έως Α1 ήταν 30,82% έναντι 66,18% ($p < 0,05$) της ομάδας ελέγχου. Περισσότεροι ασθενείς του πληθυσμού με ΡΑ ανήκαν στις κατηγορίες Α2/Α3, με ποσοστό 69,2% έναντι 33,8% ($p < 0,05$). Όταν αναλύθηκαν με τη μέθοδο της λογαριθμιστικής εξάρτησης, οι ασθενείς με ΡΑ είχαν διπλάσιες πιθανότητες να παρουσιάζουν μέτρια έως προχωρημένη οστική απώλεια.

Οι **Abou-Raya και συν. (2005)** συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους 50 ασθενείς με ΡΑ που διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια (1987) του *American Rheumatism Association* (ARA) και 50 μάρτυρες, όμοιους ως προς την ηλικία, το φύλο, την κοινωνική κατάσταση και τη στοματική υγιεινή. Οι συγγραφείς εκτίμησαν παραμέτρους φλεγμονής και στοματικής υγιεινής που περιλάμβαναν τον ουλικό δείκτη και την τρυγία. Επιπλέον, συνεκτιμήθηκαν δείκτες της περιοδοντικής νόσου όπως το ΒΘ ≥ 4 mm, η απώλεια πρόσφυσης > 4 mm και τα απολεσθέντα δόντια (μία παράμετρος η οποία δε σχετίζεται πάντα με την περιοδοντική νόσο). Αναφέρθηκαν σημαντικές συσχετίσεις της ΡΑ με τον ουλικό δείκτη, την τρυγία, τις περιοδοντικές μετρήσεις και την απώλεια δοντιών. Ωστόσο, δεν έγινε σαφής περιγραφή της βαρύτητας της νόσου τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες. Επίσης, αναφέρθηκε ο αριθμός των

ασθενών με ΒΘ >4 mm, χωρίς να προσδιοριστεί το ποσοστό των αντίστοιχων θέσεων. Οι συγγραφείς βρήκαν επίσης θετικές συσχετίσεις μεταξύ παραμέτρων της ΡΑ και της βαρύτητας της περιοδοντικής νόσου, υποδηλώνοντας πιθανή συμβολή της μίας κατάστασης στην βαρύτητα της άλλης. Το αυξημένο ΒΘ συσχετίστηκε θετικά με τη διάρκεια της ΡΑ, τον αριθμό των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Οι **Havemose-Poulsen και συν. (2006)** κατέγραψαν επίσης αυξημένα ποσοστά θυλάκων με βάθος > 4mm, απώλειας πρόσφυσης > 2mm και οστικής απώλειας >2 mm σε ασθενείς με ΡΑ, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Το ποσοστό μάλιστα των θέσεων με απώλεια πρόσφυσης > 2mm συσχετιζόταν με τα επίπεδα IgM-RF και IgA-RF του αίματος (ρευματοειδής παράγοντας). Οι **Pischon και συν. (2008)** εξέτασαν 57 ασθενείς με ΡΑ και 52 υγιείς μάρτυρες, όμοιους ως προς την ηλικία, το φύλο και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Οι ερευνητές ανέφεραν μία σημαντική αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης περιοδοντικής νόσου, 5.7 φορές, (μέση ΑΠ >4 mm) σε ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Η ΑΠ και το ΒΘ ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (4.37 ± 1.30 mm έναντι 3.40 ± 0.89 mm, $p < 0.001$ και 3.71 ± 0.73 mm έναντι 3.16 ± 0.58 mm, $p < 0.001$, αντίστοιχα). Σημαντικές διαφορές βρέθηκαν επίσης στη συσσώρευση μικροβιακής πλάκας που εκτιμήθηκε με το δείκτη πλάκας (PI) (0.71 ± 0.46 έναντι 0.44 ± 0.28 , $p < 0.001$) και στο βαθμό φλεγμονής που εκτιμήθηκε με τον ουλικό δείκτη (GI) (0.83 ± 0.48 έναντι 0.57 ± 0.39 , $p < 0.003$). Οι ερευνητές εξέτασαν επίσης τη σχέση της ΡΑ με την περιοδοντική νόσο μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (*confounding factors*). Οι δείκτες PI

και GI συσχετίστηκαν σημαντικά με την ΑΠ. Η ισχύς της συσχέτισης της PA με την περιοδοντική νόσο μειώθηκε μεν, αλλά παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από περαιτέρω προσαρμογή για το δείκτη PI, το δείκτη GI, ή και τους δύο δείκτες μαζί. Σε μελέτη των **Ishi και συν.(2008)** αξιολογήθηκε η περιοδοντική κατάσταση 39 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 22 υγιών μαρτύρων, με αντίστοιχη ηλικία και φύλο. Η ομάδα των υγιών μαρτύρων προερχόταν από το προσωπικό του πανεπιστημίου. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν DMARDs και το 89,75% ελάμβανε αντιφλεγμονώδη φάρμακα για περίοδο 9 ετών κατά μέσο όρο. Ενώ μελέτες αναφέρουν την ευεργετική δράση για τους περιοδοντικούς ιστούς αυτών των φαρμάκων, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφάνισαν μεγαλύτερη έκταση και βαρύτητα περιοδοντικής νόσου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, καταδεικνύοντας την αρνητική επίδραση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στους περιοδοντικούς ιστούς ή/και πιθανώς τη γονιδιακή συμβολή στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου. Ανάλογη και η μελέτη των **Garib & Qaradaxi (2011)** που εξέτασαν 50 ασθενείς με περιοδοντική νόσο και ρευματοειδή αρθρίτιδα και 50 ασθενείς με περιοδοντική νόσο χωρίς ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αξιολογήθηκε η περιοδοντική κατάσταση των ασθενών και η ύπαρξη προβλημάτων από την κροταφογναθική διάρθρωση σε συνάρτηση με τα χαρακτηριστικά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Βρέθηκαν λοιπόν αυξημένη απώλεια πρόσφυσης, αυξημένη απώλεια οστού (ακτινογραφικά), αυξημένη απώλεια δοντιών και υψηλότεροι κλινικοί δείκτες στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, σχετιζόμενες με τη διάρκεια της νόσου. Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν και οι **Dissick και συν. (2010)**. Εξέτασαν 69 ασθενείς που έπασχαν από PA και 35 μάρτυρες που έπασχαν από οστεοαρθρίτιδα, σε πλήρη

αντιστοιχία, σε ότι αφορά την ηλικία και το φύλο. Βρέθηκε ότι μέτριας και προχωρημένης βαρύτητας περιοδοντίτιδα εμφάνιζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα (51%) ασθενείς που έπασχαν από ΡΑ σε σχέση με τους μάρτυρες (26%). Από τους πάσχοντες από ΡΑ, όσοι ήταν θετικοί σε αντισώματα κατά του ρευματοειδή παράγοντα και κατά των κιτρουλλιωμένων πεπτιδίων είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μέσης και προχωρημένης περιοδοντίτιδας σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν αρνητικοί (59% έναντι 15%) και (56% έναντι 22%) αντίστοιχα. Αντιθέτως, στην ίδια μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη ενεργότητας της ΡΑ και στην παρουσία και βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου. Παρόμοια τα αποτελέσματα σε μελέτη των **Mirrielees και συν. (2010)**, οι οποίοι εξέτασαν τα επίπεδα IL-1β, MMP-8, TNF-α στο σάλιο 35 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 35 ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης και 35 υγιών μαρτύρων. Αυξημένα τα επίπεδα IL-1β στην ομάδα της ΡΑ σε σχέση με τους μάρτυρες, σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα IL-1β και MMP-8 στην ομάδα της περιοδοντίτιδας, αυξημένο ποσοστό αιμορραγίας στην ανίχνευση στην ομάδα της ΡΑ. Οι ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν anti-TNFα παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα IL-1β, TNF-α σε σχέση με ασθενείς που δεν λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή αλλά και σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Τέλος, οι **Joseph και συν. (2012)** πραγματοποίησαν μελέτη ασθενών -μαρτύρων που περιελάμβανε 100 ασθενείς με ΡΑ και 112 υγιείς μάρτυρες, σε αντιστοίχιση όσον αφορά την ηλικία και το φύλο. Αξιολόγησαν τον αριθμό των ελλειπόντων δοντιών, τους κλινικούς δείκτες πλάκας και υγιεινής, το βάθος θυλάκου και την κλινική απώλεια πρόσφυσης. Συμπεριέλαβαν στις μετρήσεις τους συστηματικούς δείκτες φλεγμονής όπως η ταχύτητα καθίζησης των

ερυθρών (ΤΚΕ) και η C - αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Χρησιμοποιήθηκε επίσης ο δείκτης ενεργότητας DAS 28 για την ΡΑ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά, σε ότι αφορά τους κλινικούς δείκτες, το βάθος θυλάκου, την κλινική απώλεια πρόσφυσης και τους δείκτες φλεγμονής. Η συχνότητα και σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΡΑ. Παρόλα αυτά δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη ενεργότητας της ΡΑ και τη σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι **Mayer και συν. (2009)** σε μια μελέτη σύγκρισης της περιοδοντικής κατάστασης 10 ασθενών με ΡΑ, οι οποίοι ακολουθούσαν αγωγή με αναστολέα του παράγοντα TNF-α (infliximab, 200 mg) έναντι 10 ασθενών με ΡΑ χωρίς αγωγή με αναστολέα του παράγοντα TNF-α και 10 υγιών μαρτύρων, έδειξαν ότι η θεραπεία με αντι-TNFα οδηγεί σε βελτίωση των κλινικών μετρήσεων, του βάθους θυλάκου, του επιπέδου πρόσφυσης και της αιμορραγίας στην ανίχνευση, πιθανώς μέσω καταστολής των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Επιπλέον, στη μελέτη των **Ziebolz και συν. (2011)** εξετάστηκε η σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας σε 66 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι χωρίστηκαν σε επιμέρους ομάδες ανάλογα με την περιοδοντική τους κατάσταση (υγιείς, ουλίτιδα, μέτρια περιοδοντίτιδα, προχωρημένη περιοδοντίτιδα). Η κατάταξη έγινε με βάση ειδικό δείκτη (*periodontal screening index*). Βρέθηκε ότι τα βακτήρια *Fusobacterium nucleatum* σε ποσοστό (98%), *Eikenella corrodens* σε ποσοστό (91%) και *Parvimonas micra* σε ποσοστό (88%) (αναφερόταν παλαιότερα *Peptostreptococcus micros*) βρίσκονται πάνω από το όριο ανίχνευσης, σε όλους τους ασθενείς. Τα γνωστά περιοπαθογόνα μικρόβια βρέθηκαν σε μικρότερα

ποσοστά πάνω από το όριο ανίχνευσης: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (16%), *Porphyromonas gingivalis* (58%) και *Tannerella forsythia* (78%). Ο ρευματοειδής παράγοντας φαίνεται πως δεν επηρεάζει την περιοδοντική κατάσταση και τη σύνθεση των μικροβίων, ενώ το κάπνισμα επηρεάζει σημαντικά την περιοδοντική κατάσταση των ασθενών και την συγκέντρωση του μικροβίου *Eikenella corrodens*.

B. Επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την επίπτωση της ΠΝ στη ΡΑ

Το επόμενο ερώτημα είναι αν η περιοδοντική νόσος μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή αν έχει επίπτωση στη βαρύτητά της. Οι επιδημιολογικές μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό είναι λίγες στον αριθμό, όμως, είναι στο σύνολό τους μακρόχρονες και προοπτικές (**Πίνακας 7**).

Η πρώτη μεγάλης κλίμακας έρευνα αντλεί τα στοιχεία της από τη μελέτη ARIC (**A**therosclerosis **R**isk in **C**ommunities). Σκοπός της ήταν να μελετηθεί η επίπτωση της ΡΑ σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα και να αξιολογηθεί πιθανή συσχέτιση με την βαρύτητα της ΠΝ και το κάπνισμα. Επιπλέον, έγινε εκτίμηση των επιπέδων ACCP και RF στο ορό των νέων ασθενών με ΡΑ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα μέσης ή προκεχωρημένης βαρύτητας εμφανίζουν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΡΑ σε σχέση με εκείνους με υγιές περιοδόντιο ή με αρχόμενη χρόνια περιοδοντίτιδα. Επιπλέον, τα επίπεδα ACCP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με μέση και προκεχωρημένη ΠΝ σε σχέση με τους ασθενείς με πιο ήπιας βαρύτητας ΠΝ και φάνηκε να συσχετίζονται με το κάπνισμα

(MOLITOR 2009). Το 2010 δημοσιεύεται η προοπτική μελέτη των **Arkema και συν.** (Nurses Health Study, US) διάρκειας 12 ετών (1992-2004) στην οποία συμμετείχαν νοσηλεύτριες που ζούσαν στις ΗΠΑ. Η διάγνωση της PA βασίστηκε στα κριτήρια του ACR και η διάγνωση της περιοδοντίτιδας καθορίστηκε με βάση το ιστορικό χειρουργικής του περιοδοντίου και της απώλειας δοντιών τα τελευταία 2 έτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης PA μεταξύ των περιοδοντικών ασθενών, σε σχέση με τους υγιείς: RR=1.24; 95% CI (0.83, 1.83) και RR=1.18; 95% CI (0.47, 2.95) αντίστοιχα. Αντιθέτως, οι **Demmer και συν. (2011)** (NHANES I 1971-1974) έδειξαν αυξημένο επιπολασμό και επίπτωση της PA σε ασθενείς με ΠΝ, αλλά όχι στατιστικά σημαντικό. Η διάγνωση της περιοδοντίτιδας στηρίχθηκε στο δείκτη Russell (1956) όταν ανιχνεύονταν >4 δόντια με ενεργούς θυλάκους, ενώ η διάγνωση της PA βασίστηκε στα κριτήρια του ACR.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: επιδημιολογικές μελέτες επίπτωσης ρευματοειδούς αρθρίτιδας στο περιοδόντιο

Μελέτη	Ορισμός ΠΝ	Ορισμός ΡΑ	Αποτελέσματα
de Pablo et al. (2009) NHANES III, US 4461 άτομα >60 ετών	1 περιοχή με PPD και CAL >4 mm	ACR: 3 από 6 κριτήρια θετικά	Οι ασθενείς με ΡΑ εμφάνιζαν ↑ ποσοστά απώλειας δοντιών και εμφάνισης ΠΝ
Μελέτη	N	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Sjöström 1989	ΑΣΘ: 161 MART: 161	Αριθμός δοντιών, PI, τρυγία, Β.Θ. και οστική απώλεια	Βελτιωμένη περιοδοντική κατάσταση, ↓ συχνότητα προκεχωρημένης ΠΝ
Tolo 1990	ΑΣΘ: 37 MART: 37	Απώλεια δοντιών, % οστικής απώλειας, IgG και αντισώματα έναντι 3 περιοπαθογόνων	ΡΑ: ↑ απώλεια δοντιών και μειωμένη οστική στήριξη
Käsner 1997	ΑΣΘ: 50 MART: 101	SBI, Β.Θ., Α.Π., CPTIN, PI σε συσχέτιση με Larsen Score	ΡΑ: ↑ περιοδοντικοί δείκτες, καμία συσχέτιση με Larsen Score
Mercado 2001	ΑΣΘ: 65 MART: 65	PI, GI, Β.Θ, Α.Π, αριθμός δοντιών ακτινογραφική απώλεια φατνιακού οστού	ΡΑ: ↑ Β.Θ, απώλεια δοντιών και πιθανή συσχέτιση βαρύτητας ΡΑ με απώλεια φατν. Οστού
Abou-Raya 2005	ΑΣΘ: 50 MART: 50	Επιπολασμός ΠΝ, GI, Β.Θ., Α.Π., υφίζηση, αριθμός ελλειπόντων δοντιών, ακτινογραφική αξιολόγηση	ΡΑ: ↑ συχνότητα και σοβαρότητα ΠΝ. Συσχέτιση Larsen Score με απώλεια φατνιακού οστού.
Μελέτη	N	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Havemose-Poulsen 2006	LAGP: 18 GAGP: 27 RA: 23 JIA: 10 Healthy: 25	PI, BoP, Α.Π, Β.Θ, απώλεια φατν.οστού, CRP, ACCP, TKE	ΡΑ: ↑ περιοδοντικοί δείκτες σε σχέση με υγιείς, συσχέτιση RF με βαρύτητα ΠΝ.
Pischon 2008	ΑΣΘ: 57 MART: 52	PI, GI-s, Β.Θ., Α.Π.	ΡΑ: 8.05 φορές αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΠΝ

Ishi 2008	ΑΣΘ: 39 MART: 22	PI, GI-s, B.Θ., Α.Π., αριθμός δοντιών στο φραγμό	PA: ↑ απώλεια δοντιών, PI και αριθμός περιοχών με Α.Π> 5 χιλ.
Garib & Qaradaxi 2009	PA(+) + PN: 50 PA (-) + PN: 50	PI, GI-s, Α.Π., αριθμός δοντιών, ακτινογραφική οστική απώλεια, προβλήματα TMJ	PA: ↑ συχνότητα προβλημάτων TMJ και σοβαρότητα PN
Mayer 2009	ΑΣΘ: 20 • PA + αντι-TNFα (+) • PA + αντι-TNFα (-) MART: 10	PI, GI-s, B.Θ., Α.Π., BoP, επίπεδα TNFα στο ουλικό υγρό	PA + αντι-TNFα (+): ↓ περιοδοντικοί δείκτες και επίπεδα TNFα
Biyikoglu 2009	ΑΣΘ: 74 OM1: PA + ουλίτιδα OM2: PA + περιοδοντίτιδα OM3: H + ουλίτιδα OM4: H + περιοδοντίτιδα OM5: Healthy	Δείγματα ουλικού υγρού από 2 περιοχές στα μονόρριζα δόντια (MMPs + TIMPs) και κλινική εξέταση	Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις προς εξέταση παραμέτρους μεταξύ των ομάδων
Dissick 2010	ΑΣΘ. PA: 69 MART. ΑΣΘ. OA: 35	Επιπολασμός PN και συσχέτιση με RF και ACCP	PA: ↑ συχνότητα και σοβαρότητα PN, συσχέτιση με RF+ και ACCP+
Mirrielees 2010	OM1:35 OM2:35 OM3: 35	Δείγματα σάλιου: IL-1β, MMPs-8, TNF-α, PI, ΑΠ, BOP, B.Θ	PA: ↑ επίπεδα IL-1β και ποσοστό BoP
Ziebolz 2011	ΑΣΘ. PA: 66 MART.-:	Εκτίμηση περιοδοντικής κατάστασης και μικροβιολογική ανάλυση (δείγμα πλάκας)	PA: ↑ συχνότητα και σοβαρότητα PN. Όχι συσχέτιση RF με ύπαρξη περιοπαθογόνων
Scher 2012	New onset PA: 31 Χρόνια PA: 34 Υγιείς: 18	B.Θ., Α.Π., BoP και μικροβιολογική ανάλυση υποουλικής πλάκας, δείγματα ορού αίματος	PA: > 75% εμφάνιζαν μέση ή προκεχωρημένη PN
Joseph 2013	ΑΣΘ: 100 MART: 112	Απώλεια δοντιών, GI-s, B.Θ., Α.Π., OHI, TKE, CRP, DAS28	PA: ↑ συχνότητα και σοβαρότητα PN. Μη συσχέτιση για DAS28 και σοβαρότητα PN.
Cetinkaya 2013	PA: 17 CP: 16 Healthy 16:	PI, GI, B.Θ., Α.Π, IL-1β, IL-4, IL-10, TNFα	PA : ↓ περιοδ/ικοί δείκτες , παρόμοιοι δείκτες συστηματικής φλεγμονής με CP

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: επιδημιολογικές μελέτες επίπτωσης ΠΝ στην εκδήλωση/βαρύτητα της ΡΑ

Μελέτη	Ορισμός ΠΝ	Ορισμός ΡΑ	Αποτελέσματα
Molitor et al. 2009 THE ARIC STUDY 6616 ενήλικες Προοπτική μελέτη: 11 έτη παρακολούθησης	4 κατηγορίες νόσου: • Υγεία • Αρχόμενη • Μέση • Προκεχωρημένη	Εκτίμηση επιπέδων ACCP και RF στον ορό αίματος, σε νέα περιστατικά ΡΑ, μέχρι και 8 έτη από την τελευταία περιοδοντολογική εξέταση	Ασθενείς με μέση και προκεχωρημένη ΠΝ έχουν 2,6 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ σε σχέση με υγιείς και με αρχόμενη ΠΝ, καθώς και ↑ ACCP
Arkema et al. 2010 Nurses Health Study, US 81132 γυναίκες 46-71 ετών Προοπτική μελέτη: 12 έτη παρακολούθησης	Χειρουργική περιοδοντίου πριν από 2 έτη Απώλεια δοντιών τα τελευταία 2 έτη	Διάγνωση από κλινικό γιατρό και ιατρική γνωμάτευση για κριτήρια ACR	Δεν αποδεικνύεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΡΑ μεταξύ των ασθενών με ιστορικό χειρουργικής του περιοδοντίου ή/και απώλειας δοντιών.
Demmer et al. 2011 NHANES I 9702 ενήλικες 25-74 ετών Προοπτική μελέτη: 20 έτη παρακολούθησης	Δείκτης Russell (1956) > 4 δόντια με ενεργούς θυλάκους	Διάγνωση από κλινικό γιατρό και ιατρική γνωμάτευση για 4 κριτήρια ACR	↑ επιπολασμός και επίπτωση ΡΑ σε ασθενείς με ΠΝ, αλλά όχι στατιστικά σημαντικός.
Μελέτη	N	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Martinez-Martinez 2009	ΑΣΘ: 19 ΡΑ (μη ανταποκρινόμενη στη θεραπεία) + ΠΝ	Υποουλική πλάκα, αρθρικό υγρό και ορός αίματος για ανίχνευση DNA περιοπαθογόνων	Ανίχνευση DNA περιοπαθογόνων (<i>P.i</i> , <i>P.g</i>) σε αρθρικό υγρό και υποουλική πλάκα σε όλους τους ασθενείς

Μελέτες παρέμβασης

Σε αντίθεση με τις επιδημιολογικές μελέτες, ο αριθμός των μελετών παρέμβασης είναι πιο περιορισμένος και όλες εξετάζουν την επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας σε κλινικές ή και σε βιοχημικές παραμέτρους τόσο της περιοδοντικής νόσου όσο και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Μόνο μια μελέτη εξετάζει επιπλέον την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής με anti-TNF- α στην περιοδοντική κατάσταση ασθενών με ΡΑ και ΠΝ που δεν έλαβαν περιοδοντική θεραπεία (**Πίνακας 8**).

Πιο αναλυτικά, το 2005 η ομάδα των **Ribeiro και συν.** χώρισε 42 ασθενείς με ΡΑ και χρόνια περιοδοντίτιδα σε δύο ομάδες: στην ομάδα G1, που δέχτηκε οδηγίες στοματικής υγιεινής και υπερουλική αποτρύγωση και στην ομάδα G2 που δέχτηκε επιπλέον και ριζική απόξεση. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της ΠΘ σε κλινικές και βιοχημικές παραμέτρους και για τις δύο νόσους. Τρεις μήνες μετά τη ΠΘ έγινε η επαναξιολόγηση και τα αποτελέσματα έδειξαν σαφή βελτίωση των κλινικών δεικτών της ΠΝ και στις δυο ομάδες. Βελτίωση σε ΑΠ>6 χιλιοστά και σε ΒΘ>4 χιλιοστά φάνηκε μόνο στην ομάδα G2. Τέλος, για την ομάδα G2 μετά την ΠΘ υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ΤΚΕ και τάση για μείωση της τιμής του RF, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Θετική επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στην εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έδειξε και η μελέτη των **Al-Katma και συν. (2007)**. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με ΡΑ και ΠΝ μέσης ή προκεχωρημένης βαρύτητας χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα παρέμβασης (n=17) εφαρμόστηκε περιοδοντική θεραπεία που περιελάμβανε οδηγίες στοματικής υγιεινής, αποτρύγωση και ριζική απόξεση, ενώ

στην ομάδα ελέγχου (n=12) δεν εφαρμόστηκε θεραπεία. Η πρώτη επανεξέταση ακολούθησε 8 εβδομάδες αργότερα και τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS28, της ΤΚΕ και όλων των περιοδοντικών δεικτών για την ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον, για την ίδια ομάδα, φάνηκε τάση για μείωση του δείκτη VAS και της πρωινής δυσκαμψίας ($p>0,05$), ενώ αντίθετα για την ομάδα ελέγχου υπήρξε επιδείνωση σε όλες τις κλινικές και βιοχημικές παραμέτρους της ΡΑ. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μεταγενέστερη μελέτη, με διαφορετικό σχεδιασμό: ασθενείς με ΡΑ και ΠΝ προκεχωρημένης βαρύτητας διακρίθηκαν σε δυο ομάδες σύμφωνα με τη φαρμακευτική τους αγωγή (DMARDs / DMARDs+ anti-TNF α). Η κάθε ομάδα χωρίστηκε σε δύο υποομάδες ανάλογα με την εφαρμογή ή όχι περιοδοντικής θεραπείας (οδηγίες στοματικής υγιεινής + αποτρύγωση, ριζική απόξεση Vs ΟΧΙ θεραπεία). Στις 6 εβδομάδες μετά το πέρας της ΠΘ πραγματοποιήθηκε επανεξέταση κατά την οποία φάνηκε πως οι ασθενείς των υποομάδων που δέχτηκαν ΠΘ εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη DAS28, της ΤΚΕ, καθώς και των κλινικών δεικτών της ΠΝ (PI, GI, BoP, ΒΘ), σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Επιπλέον, στις υποομάδες της παρέμβασης παρατηρήθηκε και μείωση με στατιστική σημαντικότητα των επιπέδων TNF- α στον ορό του αίματος, ενώ η αντίστοιχη μείωση στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με anti-TNF α αλλά στους οποίους δεν εφαρμόστηκε ΠΘ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΠΘ μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση των κλινικών δεικτών της ΡΑ ανεξάρτητα από το είδος της φαρμακευτικής αγωγής και πως η λήψη anti-TNF α χωρίς ΠΘ δεν επηρεάζει τους κλινικούς δείκτες της περιοδοντικής

νόσου (ORTIZ 2009). Στη μελέτη των **Pinho και συν. (2009)**, 75 ασθενείς διακρίθηκαν σε 5 ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ΠΝ και ΡΑ, καθώς και με το αν έλαβαν ή όχι περιοδοντική θεραπεία. Έτσι προέκυψαν οι εξής κατηγορίες: Α: ΡΑ(+)ΠΝ(+)ΠΘ(+), Β: ΡΑ(+)ΠΝ(+)ΠΘ(-), C: ΡΑ(+)Ο.Ο, D: ΡΑ(-)ΠΝ(+)ΠΘ(+) και Ε: ΡΑ(-)ΠΝ(-). Η μελέτη περιελάμβανε επανεξέταση στους 3 και 6 μήνες μετά το πέρας της περιοδοντικής θεραπείας για τις ομάδες Α, Β και D. Σε όλες τις ομάδες που εφαρμόστηκε ΠΘ υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση των κλινικών δεικτών της ΠΝ μετά τη θεραπεία. Μείωση με στατιστική σημαντικότητα παρουσίασε ο δείκτης DAS28 από την αρχική εξέταση μέχρι την πρώτη επανεξέταση για την ομάδα Α, όταν αυτή συγκρίθηκε με την ομάδα Ε. Τάση για μείωση εμφάνισαν και οι τιμές της CRP και ΤΚΕ για την ομάδα Α σε όλες τις επανεξετάσεις, χωρίς στατιστική σημαντικότητα, ενώ οι ίδιες παράμετροι μειώθηκαν σημαντικά για την ομάδα D. Ένα από τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης ήταν πως η ΠΘ μπορεί να συμβάλλει στον έλεγχο της συστηματικής φλεγμονής, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρος ο τρόπος με τον οποίο επιδρά στη ΡΑ.

Οι ομάδα των **Erciyas και συν. (2012)** συγκέντρωσε 60 ασθενείς με ΡΑ και τους διέκρινε σε 2 ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου ($DAS28 > 3,2$ και $DAS28 < 3,2$). Όλοι ήταν ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα μέσης ή προκεχωρημένης βαρύτητας, στους οποίους εφαρμόστηκε μη χειρουργική ΠΘ (οδηγίες στοματικής υγιεινής, αποτρύγωση και ριζική απόξεση). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση τόσο των κλινικών δεικτών της ΠΝ, όσο και των κλινικών και βιοχημικών δεικτών της ΡΑ (DAS28, CRP, TNF- α , ΤΚΕ) πριν και μετά την περιοδοντική θεραπεία (1^η επανεξέταση μετά από 3 μήνες). Τέλος, άλλη μια πολύ πρόσφατη μελέτη που

διερεύνησε την επίδραση της ΠΘ στην εξέλιξη της ΡΑ είναι εκείνη των ***Okada και συν. (2013)***. Συνολικά συμμετείχαν 55 ασθενείς με ΡΑ και ΠΝ, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την εφαρμογή ή όχι ΠΘ (οδηγίες στοματικής υγιεινής και υπερουλική αποτρύγωση Vs ΟΧΙ θεραπεία). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση και τις δυο ομάδες των κλινικών δεικτών της ΠΝ, αλλά και των κλινικών και βιοχημικών δεικτών της ΡΑ (DAS28, CRP, ACCP, IgG κατά P.g).

Όλες οι μελέτες που αναφέρθηκαν, παρόλο που δεν τεκμηριώνουν τη συμβολή της μη χειρουργικής θεραπείας στην εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, εντούτοις δίνουν ενδείξεις για τη θετική επίδραση της πρώτης στη βαρύτητα και έκβαση της δεύτερης. Εξαιτίας όμως του μικρού αριθμού τους και της ανομοιογένειας στο σχεδιασμό τους, το θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, με μεγαλύτερο δείγμα και διάρκεια σε βάθος χρόνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: μελέτες παρέμβασης

Μελέτη	N	Περιοδοντική θεραπεία	Αποτελέσματα
Ribeiro 2005 Διάρκεια 3 μήνες	<u>ΑΣΘ. PA: 42</u> G1: 16 G2: 26	G1: Ο.Σ.Υ + ΑΠΟΤΡ. G2: Ο.Σ.Υ + ΑΠΟΤΡ. + ΡΙΖ. ΑΠΟΞ.	Βελτίωση κλινικών δεικτών ΠΝ και στις 2 ομάδες Στατιστικά σημαντική μείωση ΤΚΕ για την ομάδα G2
Al-Katma 2007 Διάρκεια 8 εβδομάδες	ΑΣΘ: 17 ΜΑΡΤ: 12	ΑΠΟΤΡ. + ΡΙΖ. ΑΠΟΞ. + Ο.Σ.Υ VS ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	58,8% ασθενών βελτίωση σε ΡΑ δείκτες (DAS28 και ΤΚΕ) μετά τη θεραπεία
Ortiz 2009 Διάρκεια 6 εβδομάδες	ΑΣΘ: 20 ΜΑΡΤ: 20	ΑΠΟΤΡ. + ΡΙΖ. ΑΠΟΞ. + Ο.Σ.Υ VS ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΡΑ + ΠΘ(+): βελτιωμένοι δείκτες (DAS28, ΤΚΕ, TNF-α)
Pinho 2009 Διάρκεια 6 μήνες	<u>ΑΣΘ: 75</u> A (15) B (15) C (15) D (15) E (15)	A: ΡΑ+ΠΝ+ΠΘ+ B: ΡΑ+ΠΝ+ΠΘ- C: ΡΑ+Ο.Ο D: ΡΑ-ΠΝ+ΠΘ+ E: ΡΑ-ΠΝ-	Στατιστικά σημαντική βελτίωση κλινικών δεικτών ΠΝ στις ομάδες που έγινε ΠΘ, με βελτίωση δεικτών ΡΑ (DAS28, ΤΚΕ, CRP) χωρίς στατιστική σημαντικότητα
Erciyas 2012 Διάρκεια 3 μήνες	<u>ΑΣΘ: 30</u> ΡΑ DAS28>3,2 <u>ΜΑΡΤ: 30</u> ΡΑ DAS28 <3,2	ΑΠΟΤΡ. + ΡΙΖ. ΑΠΟΞ. + Ο.Σ.Υ	Σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε βελτίωση των παραμέτρων της ΡΑ (ΤΚΕ, CRP, TNF-α και DAS28) μετά τη μη χειρουργική θεραπεία
Okada 2013 Διάρκεια 8 εβδομάδες	<u>ΑΣΘ: 26</u> ΡΑ + ΠΘ (+) <u>ΜΑΡΤ: 29</u> ΡΑ + ΠΘ (-)	Ο.Σ.Υ + υπερουλική αποτρύγωση Vs ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Στατιστικά σημαντική μείωση DAS28 (CRP), ACCP, IgG για Pg στην ομάδα ΠΘ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας,

- στη μεταβολή κλινικών και εργαστηριακών δεικτών οι οποίοι σχετίζονται με την πορεία και εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας: δείκτης ενεργότητας της νόσου DAS 28, επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP), αντισωμάτων έναντι κυκλικών κιτρολλιωμένων πεπτιδίων (ACCPs),), ιντερλευκίνης 17A (IL-17A) και ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), καθώς και
- στη μεταβολή κλινικών περιοδοντικών δεικτών, σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και χρόνια περιοδοντίτιδα.

Σχεδιασμός μελέτης

Η διερεύνηση του σκοπού της μελέτης πραγματοποιήθηκε με μια κλινική μελέτη παρέμβασης πιλοτικού χαρακτήρα, κατά την οποία τα άτομα όλων των ομάδων υποβλήθηκαν σε κλινική, ακτινολογική και εργαστηριακή εξέταση (ανάλυση δειγμάτων ορού αίματος), καθώς και σε μη χειρουργική θεραπεία του περιοδοντίου (οδηγίες στοματικής υγιεινής, αποτρύγωση και ριζική απόξεση) με εξαγωγή των δοντιών κακής πρόγνωσης.

II. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμιακό δείγμα - ανεύρεση ασθενών

Για τη μελέτη αναζητήθηκαν ασθενείς με διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ηλικίας 40-70 ετών) από τη Ρευματολογική Κλινική του Τμήματος Παθολογικής Φυσιολογίας του Λαϊκού Νοσοκομείου και χρόνια περιοδοντίτιδα, οι οποίοι αποτέλεσαν την πειραματική ομάδα. Ταυτόχρονα, συστημικά υγιείς μάρτυρες με διάγνωση χρόνιας περιοδοντίτιδας που προσήλθαν στη Μεταπτυχιακή Κλινική της Περιοδοντολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου και οι οποίοι έχουν αντιστοιχιστεί με τους ασθενείς της πειραματικής ομάδας ως προς το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και το επίπεδο στοματικής υγιεινής.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά 14 άτομα: 7 ασθενείς στην πειραματική ομάδα (4 άνδρες και 3 γυναίκες, ηλικίας 42-65 ετών) και 7 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (4 άνδρες και 3 γυναίκες, ηλικίας 43-67 ετών).

Οι ασθενείς και των δύο ομάδων κατά την αρχική εξέταση θα έπρεπε να εμφάνιζαν τουλάχιστον 8 περιοχές με βάθος θυλάκου ≥ 5 χιλιοστών και τουλάχιστον 4 επιφάνειες με απώλεια πρόσφυσης ≥ 4 χιλιοστών, με ομοιόμορφη κατανομή και αιμορραγία κατά την ανίχνευση.

Κριτήρια αποκλεισμού

Στα κριτήρια αποκλεισμού εντάχθηκαν το ιστορικό νοσημάτων που απαγορεύουν την παροχή οδοντιατρικής θεραπείας ή επηρεάζουν τη βαρύτητα και εξέλιξη της (ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου τους τελευταίους 6 μήνες, σακχαρώδης διαβήτης, εγκυμοσύνη), η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία το τελευταίο 6μηνο ή χειρουργική τους τελευταίους 12 μήνες, η συστηματική χορήγηση αντιβίωσης τους τελευταίους 3 μήνες, η λήψη φαρμάκων: φαινυτοΐνης, κυκλοσπορίνης, διφωσφονικών για διάστημα > 3ετών, η ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, η ύπαρξη λιγότερων από 12 δοντιών στο φραγμό και το κάπνισμα.

Ειδικά για τους ασθενείς της πειραματικής ομάδας, αποκλείστηκαν όλοι όσοι δέχθηκαν τροποποίηση της φαρμακευτικής τους αγωγής στο διάστημα που διήρκησε η μελέτη.

Αναλυτική παρουσίαση των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού που αφορούν στο πληθυσμιακό δείγμα της μελέτης γίνεται στους πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα.

Πίνακας 1

Κριτήρια επιλογής ασθενών

• Ρευματοειδής αρθρίτιδα (διάγνωση σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 2010): πειραματική ομάδα
• Συστημικά υγιείς: ομάδα ελέγχου
• Ηλικία 40-70 ετών
• Τουλάχιστον 12 δόντια στο φραγμό
• Χρόνια περιοδοντίτιδα μέτριας, ή προχωρημένης βαρύτητας, δηλ. τουλάχιστον 8 επιφάνειες με βάθος θυλάκου ≥ 5 χιλ. και τουλάχιστον 4 επιφάνειες με απώλεια πρόσφυσης ≥ 4 χιλ. με ομοιόμορφη κατανομή.

Πίνακας 2
Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

• Ιστορικό νοσημάτων που απαγορεύουν την παροχή οδοντιατρικής θεραπείας ή επηρεάζουν τη βαρύτητα και εξέλιξή της (ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου τους τελευταίους 6 μήνες, σακχαρώδης διαβήτης, εγκυμοσύνη)
• Μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία το τελευταίο 6μηνο ή χειρουργική τους τελευταίους 12 μήνες
• Χορήγηση αντιβίωσης τους τελευταίους 3 μήνες
• Λήψη φαρμάκων: φαινυτοΐνης, κυκλοσπορίνη, διφωσφονικά για διάστημα > 3ετών
• Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
• Κάπνισμα
• Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της μελέτης

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στάδια μελέτης

Οι ασθενείς της πειραματικής ομάδας προεπιλέχθηκαν με βάση τη μελέτη του ιατρικού φακέλου και μια πρώτη κλινική οδοντιατρική εξέταση στην Οδοντιατρική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου όπου και ενημερώθηκαν για τη μελέτη. Για τους ασθενείς που επιθυμούσαν να πάρουν μέρος ορίστηκε στη συνέχεια συνεδρία για λεπτομερή εξέταση στη Μεταπτυχιακή Κλινική Περιοδοντολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στη διάρκεια της συνεδρίας αυτής έγινε λήψη ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού, κλινική εξέταση οδοντικών και περιοδοντικών ιστών καθώς και ακτινολογική εξέταση με τη λήψη ορθοπαντομογραφήματος ή και

οπισθοφατνιακών ακτινογραφιών όλου του φραγμού. Επιπλέον, ακολούθησε κλινική εξέταση στη Ρευματολογική Κλινική για την καταγραφή του δείκτη ενεργότητας της νόσου καθώς και η πρώτη αιμοληψία (**baseline-A**). Μετά από διάστημα 3 μηνών έγινε εκ νέου καταγραφή του δείκτη ενεργότητας της νόσου, η δεύτερη αιμοληψία και ακολούθησε ξανά πλήρης περιοδοντολογική εξέταση (**periotreatment-B**). Άμεσα πραγματοποιήθηκε έναρξη της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας, η οποία ολοκληρώθηκε σε δύο διαδοχικές συνεδρίες. Η πρώτη επανεξέταση ορίστηκε σε 12 εβδομάδες από το πέρας της περιοδοντικής θεραπείας και περιελάμβανε ρευματολογική κλινική εξέταση για καταγραφή δείκτη ενεργότητας, τρίτη αιμοληψία και πλήρη περιοδοντολογική εξέταση (**recall-C**). Στην ομάδα ελέγχου ακολουθήθηκε το ίδιο πρωτόκολλο (εκτός από τη ρευματολογική εξέταση) για τα στάδια της μελέτης B και C. Η περιοδοντική θεραπεία και οι κλινικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς και σε όλες τις επανεξετάσεις από την ίδια ειδικευόμενη περιοδοντολόγο (Α.Κ.). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες στοματικής υγιεινής (ΟΣΥ) με την έναρξη της περιοδοντικής θεραπείας, η οποία περιελάμβανε υπερουλική/ υποουλική αποτρίγωση και ριζική απόξεση (SRP) σε δυο συνεδρίες που απέιχαν 1 ημέρα μεταξύ τους. Για την SRP έγινε χρήση συσκευής υπερήχων (EMS® Switzerland) καθώς και εργαλείων Gracey υπό τοπική αναισθησία. Εξαγωγές των δοντιών με κακή πρόγνωση έγιναν στις συνεδρίες που έγινε SRP. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν πλήρως για τη συμμετοχή τους στη μελέτη η οποία διεξήχθη σύμφωνα με τους όρους της Διακήρυξης του Ελσίνκι, αλλά και της Επιτροπής Δεοντολογίας της Οδοντιατρικής σχολής ΕΚΠΑ και υπέγραψαν σχετικό έγγραφο συγκατάθεσης.

Περιοδοντολογικά δεδομένα

Κατά την κλινική περιοδοντολογική εξέταση έγινε λήψη πλήρους περιοδοντογράμματος, στο οποίο καταγράφηκαν ο δείκτης ελέγχου και καταγραφής πλάκας (PI, O’Leary 1972), ο απλουστευμένος ουλικός δείκτης (GI-s, Lindhe 1981), η αιμορραγία κατά την ανίχνευση (BoP) σε 6 θέσεις ανά δόντι, το βάθος θυλάκου (ΒΘ) σε 6 θέσεις ανά δόντι, η απώλεια πρόσφυσης (ΑΠ) σε 6 θέσεις ανά δόντι, η προσβολή του σημείου συμβολής των ριζών, η κινητικότητα και ο αριθμός των δοντιών. Μετρήσεις έγιναν σε όλα τα δόντια, συμπεριλαμβανομένων των 3^{ων} γομφίων. Οι μετρήσεις έγιναν με ευθύ περιοδοντικό ανιχνευτήρα CP- 15UNC, Hu- Friedy και κεκαμμένο περιοδοντικό ανιχνευτήρα Nabers.

Λήψη δειγμάτων αίματος

Στο εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Αθηνών έγινε λήψη δείγματος αίματος (15-20 cc) από κάθε ασθενή καθώς και από τους υγιείς μάρτυρες. Για την πειραματική ομάδα πραγματοποιήθηκαν τρεις λήψεις δειγμάτων αίματος: η πρώτη κατά την αρχική εξέταση(**baseline-A**), η δεύτερη τρεις μήνες μετά, αμέσως πριν την έναρξη της μη χειρουργικής θεραπείας (**periotreatment-B**) και η τρίτη στις 12 εβδομάδες από τη λήξη της μη χειρουργικής θεραπείας, κατά την 1^η επανεξέταση (**recall-C**). Για την ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκαν δύο αιμοληψίες: αμέσως πριν την έναρξη της μη χειρουργικής θεραπείας (**periotreatment-B**) και 12 εβδομάδες από τη λήξη της μη χειρουργικής θεραπείας, κατά την 1^η επανεξέταση (**recall-C**).

Ποσότητα 3 ml από το ληφθέν αίμα τοποθετούνταν σε φιαλίδιο με αντιπηκτικό κιτρικό νάτριο 3,8% σε αναλογία 1:4 προς το εξεταζόμενο αίμα και χρησιμοποιούνταν για τη μέτρηση της ΤΚΕ, άμεσα μετά την εκάστοτε αιμοληψία, στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου «Λαϊκό», με χρήση της μεθόδου Wastergreen. Το υπόλοιπο αίμα ισομοιραζόταν σε ειδικά πλαστικά σωληνάρια Wasserman με αδρανή καταλύτη τις διάφανες χάντρες και ακολουθούσε φυγοκέντρηση για 15 min στις 3000 rpm. Μετά το πέρας της φυγοκέντρησης ο υπερκείμενος ορός αποθηκευόταν σε αποστειρωμένα φιαλίδια erpendorfs, σε βαθιά κατάψυξη (-80°C). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μέτρηση υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) με laser νεφελομετρία, ώστε να ανιχνευθούν και οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Για τη μέτρηση των επιπέδων ACCs και IL- 17A χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα τα ειδικά 3166 AESKULISA CCP και BMS2017 human IL-17A platinum elisa kits, με τη μέθοδο ELISA.

III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά παρουσιάζονται περιγραφικά (μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις) όλες οι παράμετροι της μελέτης, κατά ομάδα ασθενών (**Πίνακας 5**) και ομάδα ελέγχου (**Πίνακας 6**), ανά στάδιο εξέτασης/παρέμβασης. Μετά τον έλεγχο της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών, λόγω της μη κανονικής κατανομής των μετρήσεων, κρίθηκε απαραίτητη η χρήση μη παραμετρικών δοκιμασιών. Συγκεκριμένα, για τη διερεύνηση τυχόν σημαντικών μεταβολών των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων της μελέτης μεταξύ των σταδίων παρέμβασης, χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Friedman και

Wilcoxon Signed Rank (**Πίνακες 5 και 6**). Επίσης, για τη διαπίστωση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των μέσων τιμών παραμέτρων της μελέτης κατά ερευνητική ομάδα, εφαρμόστηκε η δοκιμασία Mann-Whitney (**Πίνακας 7**). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$ και όλες οι αναλύσεις έγιναν με το πρόγραμμα SPSS IBM, v. 21.

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η στατιστική ισχύς του δείγματος κρίθηκε πολύ ικανοποιητική ($>0,90$), με ισχυρή επίδραση αποτελέσματος μόνο όσον αφορά στις παραμέτρους PI, GI-s και BOP της μελέτης (mean effect size = 2) [G*Power Calculator, Wilcoxon Signed Rank test (matched pairs), University of Dusseldorf]. Αντίθετα, για τις υπόλοιπες παραμέτρους (mCAL, mPD, TKE, CRP, ACCP και IL-17A), το δείγμα κρίθηκε ως ανεπαρκές λόγω ασθενούς επίδρασης αποτελέσματος (mean effect size = 0.20). Το εκτιμώμενο επιθυμητό μέγεθος δείγματος για αυτές τις παραμέτρους υπολογίστηκε περίπου στα 150 άτομα [G*Power Calculator, Wilcoxon Signed Rank test (matched pairs), University of Dusseldorf]. Εντούτοις, σημειώνεται πως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3

Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των συμμετεχόντων. Μέση τιμή ($\pm$ ΣΑ)

Δείγμα μελέτης (n)	Test (7)	Control (7)
Άρρεν/ Θήλυ (n)	4/7	4/7
Ηλικία (χρόνια)	55,86 ($\pm$ 9,12)	55,13 ($\pm$ 9,12)
Κάπνισμα (ex) (n)	3	4
Διάρκεια PA (χρόνια)	18,86 ($\pm$ 12,92)	-
Δείκτης ενεργότητας νόσου	2,75 ($\pm$ 1) A	-
	2,89 ($\pm$ 0,86) B	-

*Κάπνισμα (ex):πρώην καπνιστής.

Στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των περιοδοντολογικών και βιοχημικών παραμέτρων για τις ομάδες των ασθενών και μαρτύρων αμέσως πριν από την περιοδοντική θεραπεία (*periotreatment B*). Όσον αφορά στα περιοδοντικά δεδομένα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ασθενών και της ομάδας μαρτύρων στις παρακάτω κλινικές παραμέτρους: απώλεια πρόσφυσης (ΑΠ) [**4,28** ($\pm$ 0,7) vs. **5,43** ($\pm$ 0,8) αντίστοιχα] και βάθος θυλάκου (ΒΘ) [**3,67** ($\pm$ 0,4) vs. **4,43** ($\pm$ 0,5) αντίστοιχα]. Διαφορές με στατιστική σημαντικότητα εντοπίστηκαν και σε βιοχημικές παραμέτρους για τις δυο ομάδες πριν τη θεραπεία: στη μέση τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) [**7,3** ($\pm$ 7,1) vs. **1,48** ($\pm$ 1,4)] και στη μέση τιμή των ACCP [**206,43** ($\pm$ 140,1) vs. **0,44** ($\pm$ 0,04)]. (**Πίνακας 6**)

Πίνακας 4

Περιοδοντικές και εργαστηριακές παράμετροι για την ομάδα ασθενών και μαρτύρων πριν από τη θεραπεία. Μέση τιμή ($\pm$ ΣΑ)

Παράμετρος	Test	Control
PI(%)	69,43 ($\pm$ 20,5)	84,71 ($\pm$ 19,2)
GI-s (%)	84,43 ($\pm$ 11,3)	78,86 ($\pm$ 24,6)
BOP (%)	85,39 ($\pm$ 9,9)	87,9 ($\pm$ 16,7)
ΑΠ (mm)	4,28 ($\pm$ 0,7)	5,43 ($\pm$ 0,8)*
ΒΘ(mm)	3,67 ($\pm$ 0,4)	4,43 ($\pm$ 0,5)*
TKE (mm/1 ^η ώρα)	21,71 ($\pm$ 10,84)	12 ($\pm$ 3,21)
CRP (mg/dl)	7,3 ($\pm$ 7,1)	1,48 ($\pm$ 1,4)*
ACCP (IU/ml)	206,43 ($\pm$ 140,1)	0,44 ($\pm$ 0,04)*
IL-17A (pg/ml)	38,89 ($\pm$ 72,9)	0,32 ($\pm$ 0,7)

Ανάλυση αποτελεσμάτων κάθε ομάδας (intragroup analysis)

Στους **πίνακες 5 και 6** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στη μεταβολή των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων και για τις δύο ομάδες, σε όλα τα στάδια της μελέτης. Αναλυτικότερα, και για τις δύο ομάδες υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των τιμών όλων των περιοδοντικών παραμέτρων πριν και μετά την περιοδοντική θεραπεία (*periotreatment B vs. recall C*). Στην ομάδα των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση της μέσης τιμής της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και των επιπέδων των ACCP τρεις μήνες μετά την περιοδοντική θεραπεία, χωρίς αυτό να αξιολογείται ως στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, τα επίπεδα της IL-17A μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μετά την ΠΘ. Αντίθετα, οι τιμές της TKE και του δείκτη ενεργότητας DAS28 εμφάνισαν μικρή αύξηση μετά την ΠΘ, η οποία όμως δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική. Αξίζει να

αναφερθεί ότι από τη φάση ένταξης του ασθενούς στη μελέτη (*Baseline A*) μέχρι και την έναρξη της ΠΘ δεν υπήρξε ουσιαστικά μεταβολή στις περιοδοντικές παραμέτρους και στην ενεργότητα της ΡΑ, γεγονός που ισχυροποιεί την πιθανότητα ύπαρξης συσχέτισης της ΠΘ με τη βελτίωση των εργαστηριακών δεικτών. Αντίστοιχα για την ομάδα μαρτύρων, τρεις μήνες μετά τον έλεγχο της φλεγμονής υπήρξε βελτίωση των τιμών της CRP και της IL-17A, χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Τα επίπεδα των ACCP αυξήθηκαν ελαφρά, επίσης χωρίς στατιστική σημαντικότητα στη μεταβολή.

Πίνακας 5

Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι για την ομάδα ασθενών σε όλα τα στάδια της μελέτης. Μέση τιμή ($\pm$ ΣΑ)¹

Παράμετρος	Baseline (A)	Perio treatment (B)	Recall (C)	p ¹	Post hoc significant differences ²
PI(%)	70,29 ($\pm 19,3$)	69,43 ($\pm 20,5$)	34,43 ($\pm 8,6$)	0.004	A vs. C B vs. C
GI-s (%)	85,29 (± 10)	84,43 ($\pm 11,3$)	41,43 ($\pm 6,5$)	0.004	A vs. C B vs. C
BOP (%)	86,06 ($\pm 10,2$)	85,39 ($\pm 9,9$)	44,01 ($\pm 5,3$)	0.004	A vs. C B vs. C
ΑΠ (mm)	4,27 ($\pm 0,7$)	4,28 ($\pm 0,7$)	3,55 ($\pm 0,9$)	0.003	A vs. C B vs. C
ΒΘ(mm)	3,63 ($\pm 0,4$)	3,67 ($\pm 0,4$)	2,9 ($\pm 0,6$)	0.005	A vs. C B vs. C
TKE (mm/1 ⁿ ώρα)	19,14 ($\pm 11,3$)	21,71 ($\pm 10,84$)	25,17 ($\pm 17,6$)	NS	-
DAS28	2,75 (± 1)	2,89 ($\pm 0,6$)	2,99 ($\pm 0,7$)	NS	-
CRP (mg/dl)	-	7,3 ($\pm 7,1$)	6,22 ($\pm 3,6$)	NS	NA
ACCP (IU/ml)	-	206,43 ($\pm 140,1$)	139,89 ($\pm 145,9$)	NS	NA
IL-17A (pg/ml)	-	38,89 ($\pm 72,9$)	30,21 ($\pm 65,4$)	0.046	NA

¹Friedman's test

²Wilcoxon Signed Rank test

NS: not significant, NA: not applicable

Πίνακας 6

Κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι για την ομάδα μαρτύρων σε όλα τα στάδια της μελέτης. Μέση τιμή ($\pm$ ΣΑ)¹

Παράμετρος	Perio treatment (B)	Recall (C)	p ¹
PI (%)	84,71 ($\pm 17,2$)	39,29 ($\pm 12,9$)	0,018
GI-s (%)	78,86 ($\pm 24,6$)	42,43 ($\pm 14,6$)	0,018
BOP (%)	87,9 ($\pm 16,7$)	51,19 ($\pm 17,4$)	0,018
ΑΠ (mm)	5,43 ($\pm 0,8$)	4,50 ($\pm 0,57$)	0,018
ΒΘ (mm)	4,43 ($\pm 0,5$)	3,28 ($\pm 0,4$)	0,018
TKE (mm/1 ⁿ ώρα)	12 ($\pm 3,21$)	10 ($\pm 5,71$)	NS
CRP (mg/dl)	1,48 ($\pm 1,4$)	0,95 ($\pm 0,6$)	NS
ACCP (IU/ml)	0,44 ($\pm 0,04$)	0,55 ($\pm 0,05$)	NS
IL-17A (pg/ml)	0,32 ($\pm 0,7$)	0,31 ($\pm 0,2$)	NS

¹ Wilcoxon Signed Rank test

NS: not significant

Πίνακας 7

Μέση μεταβολή περιοδοντολογικών και εργαστηριακών παραμέτρων για την ομάδα ασθενών και μαρτύρων μετά τη θεραπεία. Mean change (Δ) ($\pm$ ΣΑ)

Παράμετρος	Test	Control
PI(%)	-35 ($\pm$ 13,1)	-45,4 ($\pm$ 8,3)
GI-s (%)	-43 ($\pm$ 8,06)	-36,4 ($\pm$ 15,35)
BOP (%)	-41,4 ($\pm$ 13)	-36,7 ($\pm$ 12,3)
ΑΠ (mm)	-0,7 ($\pm$ 0,42)	-0,94 ($\pm$ 0,66)
ΒΘ(mm)	-0,77 ($\pm$ 0,36)	-1,15 ($\pm$ 0,36)
ΤΚΕ (mm/1 ^η ώρα)	+2,3 ($\pm$ 12,3)	-2 ($\pm$ 4,3)
CRP (mg/dl)	-1,08 ($\pm$ 4,8)	-0,52 ($\pm$ 0,98)
ACCP (IU/ml)	-66,54 ($\pm$ 120,55)	+42,04 ($\pm$ 110,91)
IL-17A (pg/ml)	-8,68 ($\pm$ 14,5)	-0,006 ($\pm$ 0,6)

Σύμφωνα με τη δοκιμασία Mann-Whitney U test, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (τεστ και ελέγχου), ως προς την διαφορά μέσω τιμών για τις παραπάνω μεταβλητές [(perio treatment (B) και recall (C)].

Πίνακας 8

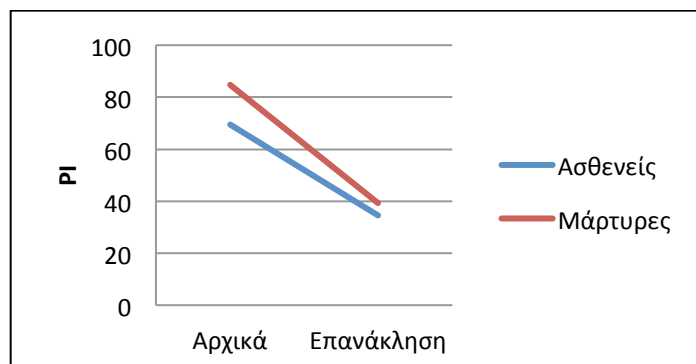
Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων στα διάφορα στάδια της μελέτης. Μέση τιμή ($\pm$ ΣΑ)¹

Παράμετρος	Test vs. Control	Στάδιο	P
ΑΠ (mm)	4,28 ($\pm$ 0,7) vs. 5,43 ($\pm$ 0,8)	Periotreatment (B)	0.017
ΒΘ(mm)	3,67 ($\pm$ 0,4) vs. 4,43 ($\pm$ 0,5)	Periotreatment (B)	0.007
CRP (mg/dl)	7,3 ($\pm$ 7,1) vs. 1,48 ($\pm$ 1,4)	Periotreatment (B)	0.011
ACCP (IU/ml)	206,43 ($\pm$ 140,1) vs. 0,44 ($\pm$ 0,04)	Periotreatment (B)	0.001
ΑΠ (mm)	3,55 ($\pm$ 0,9) vs. 4,50 ($\pm$ 0,57)	Recall (C)	0.038
CRP (mg/dl)	6,22 ($\pm$ 3,6) vs. 0,95 ($\pm$ 0,6)	Recall (C)	0.001

¹Mann-Whitney U test

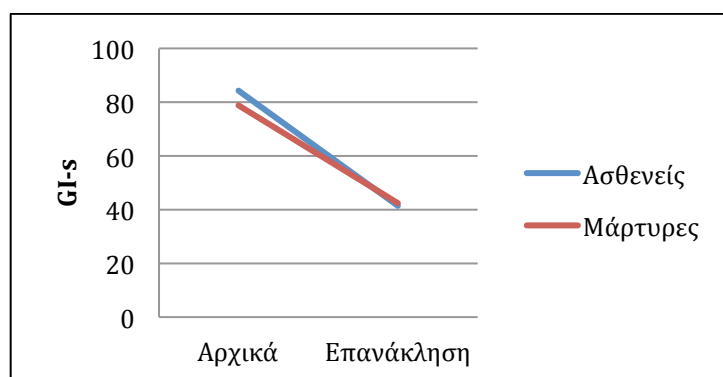
Διάγραμμα 1

Μεταβολή μέσης τιμής PI για τις δυο ομάδες πριν και μετά την ΠΘ.



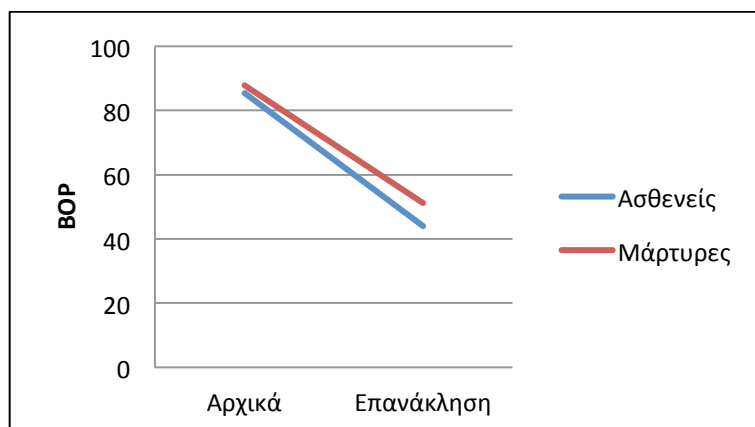
Διάγραμμα 2

Μεταβολή μέσης τιμής GI-s για τις δυο ομάδες πριν και μετά την ΠΘ.



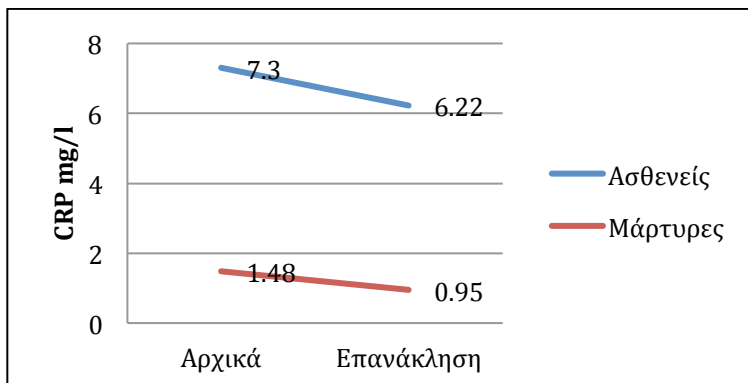
Διάγραμμα 3

Μεταβολή μέσης τιμής BoP για τις δυο ομάδες πριν και μετά την ΠΘ.



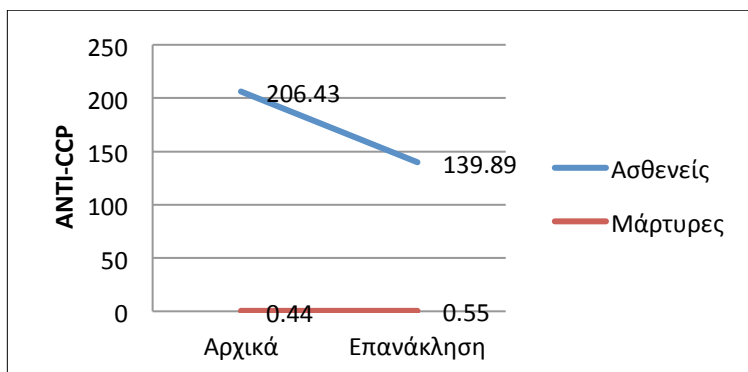
Διάγραμμα 4

Μεταβολή μέσης τιμής CRP για τις δυο ομάδες πριν και μετά την ΠΘ.



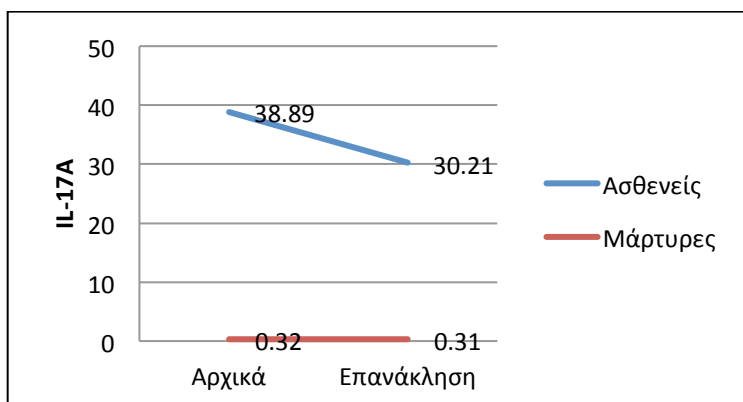
Διάγραμμα 5

Μεταβολή μέσης τιμής ACCP για τις δυο ομάδες πριν και μετά την ΠΘ.



Διάγραμμα 6

Μεταβολή μέσης τιμής IL-17A για τις δυο ομάδες πριν και μετά την ΠΘ.



V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η παρούσα κλινική μελέτη είναι παρέμβασης, πιλοτικού χαρακτήρα. Σκοπός είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας, στη μεταβολή κλινικών και εργαστηριακών δεικτών σχετιζόμενους με την πορεία και εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και χρόνιας περιοδοντίτιδας, σε ασθενείς που πάσχουν και από τις δυο νόσους.

Οι βιοχημικοί δείκτες που αξιολογήθηκαν (ΤΚΕ, CRP, ACCP) πριν και μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, επιλέχθηκαν διότι συσχετίζονται άμεσα με την ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής, αλλά και με τη βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επίσης, αποφασίστηκε να διερευνηθεί και η μεταβολή του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS28, εφόσον είναι ο δείκτης που κυρίως χρησιμοποιείται για να κατηγοριοποιηθεί η νόσος και αυτόν εξετάζουν όλες οι μελέτες παρέμβασης που υπάρχουν μέχρι σήμερα διαθέσιμες από τη βιβλιογραφία. Το πρωτότυπο της υποκείμενης μελέτης είναι ότι επιλέχθηκε επιπλέον να αξιολογηθεί και η μεταβολή της ιντερλευκίνης-17Α στον ορό του αίματος. Η επιλογή αυτή στηρίχθηκε στο γεγονός ότι η συγκεκριμένη κυτοκίνη ανευρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στον ορό του αίματος και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο DAS28, CRP, μεγαλύτερη δυσλειτουργία των αρθρώσεων και γενικότερα μεγαλύτερη οστική καταστροφή στις αρθρώσεις (ZIOŁKOWSKA 2000, MORAN 2009, SUURMOND 2011, METAWI 2011, PARK 2012).

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης δείχνουν θετική επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας σε όλες τις κλινικές περιοδοντικές παραμέτρους και για τις δύο ομάδες. Υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση για ΒΘ, ΑΠ, ΡΙ, GI-s και ΒοΡ τόσο στην ομάδα ασθενών, όσο και στην ομάδα μαρτύρων (**πίνακες 5 και 6, διαγράμματα 1, 2, και 3**). Η βελτίωση που παρατηρήθηκε ιδιαίτερα στην ΑΠ και στο ΒΘ, συμβαδίζει με αυτήν που αναφέρουν κλασικές μελέτες της βιβλιογραφίας, οι οποίες εξέτασαν την επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας σε κλινικούς δείκτες ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα μέσης και προκεχωρημένης βαρύτητας (BADERSTEN 1981, 1984). Επιπλέον, από το γεγονός ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη μέση μεταβολή των κλινικών περιοδοντολογικών παραμέτρων (*mean change*), δείχνει πως οι ασθενείς με ΡΑ και χρόνια περιοδοντίτιδα, ανταποκρίνονται στη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία όπως και οι υγιείς μάρτυρες, ανεξάρτητα από την ανοσοκαταστολή που προκαλεί η φαρμακευτική τους αγωγή. Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγουν όλες οι μελέτες παρέμβασης που αναφέρθηκαν νωρίτερα (RIBEIRO 2005, AL-KATMA 2007, PINHO 2009, ORTIZ 2009, ERCIYAS 2013, OKADA 2013). Θετική επίδραση ίσως να έχει ο καλός έλεγχος της νόσου, μιας και οι ασθενείς έπασχαν από ήπιας ενεργότητας ΡΑ.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα είναι αυξημένα με στατιστική σημαντικότητα τα επίπεδα CRP στον ορό αίματος σε σχέση με περιοδοντικά υγιείς μάρτυρες, με κύριο αίτιο τα περιοπαθογόνα βακτήρια (NOACK 2001, MOUTSOPOULOS 2006). Ωστόσο, η επίδραση της μη χειρουργικής θεραπείας στην τιμή της CRP ορού παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Ο μεγαλύτερος όγκος

πληροφοριών προέρχεται από μελέτες σε υγιείς ή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα αποτελέσματα μιας αρχικής μετα-ανάλυσης 10 μελετών σε υγιή άτομα (3 μελέτες RCT [τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες] και 7 μελέτες κοορτών) έδειξαν ότι η θεραπεία της ΠΝ δεν μπορεί να μειώσει τα επίπεδα CRP, ενώ μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση τριών μελετών, έδειξε ότι η περιοδοντική θεραπεία μπορεί να μειώσει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα CRP (μέση μείωση 0,5 mg/L, $p=0,02$) (IOANNIDOU 2006, PARAEKEUAS 2008). Άνοδος των επιπέδων της CRP στον ορό αίματος παρατηρείται και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γεγονός που φαίνεται να συσχετίζεται με εξέλιξη οστικών βλαβών και επιδείνωση της νόσου. Αντιθέτως, ελάττωση των επιπέδων της συνεπάγεται βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών (DEVLIN 1997). Οι αναφορές στη βιβλιογραφία της επίδρασης που οι έχει η θεραπεία της ΠΝ στα επίπεδα CRP ασθενών με PA, είναι πολύ περιορισμένες σε αριθμό. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται να μειώνεται η τιμή της CRP στον ορό του αίματος μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία και για τις δύο ομάδες, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε αντιστοιχία με εκείνο άλλων μελετών παρέμβασης σε ασθενείς με PA και χρόνια περιοδοντίτιδα (PINHO 2009, OKADA 2013), ενώ μόνο η μελέτη των **Erciyas** και συν. καταλήγει σε στατιστικά σημαντική μείωση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς με PA. Είναι φανερό ότι είναι απαραίτητες περισσότερες και μεγαλύτερης κλίμακας κλινικές μελέτες παρέμβασης ούτως ώστε να τεκμηριωθεί η επίδραση που έχει η θεραπεία της ΠΝ τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με PA στα επίπεδα της CRP.

Σχετικά με την επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στα επίπεδα της IL-17A σε ασθενείς με ΡΑ, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες. Όλα τα υπάρχοντα δεδομένα προέρχονται από μελέτες που αφορούν στην επίδραση που έχει η συγκεκριμένη κυτοκίνη στην εκδήλωση και βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά και της περιοδοντικής νόσου (METAWI 2011, MOUTSOPOULOS 2012, LEE 2013, PAVLOVIC 2014). Σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη των **Gümüş** και συν., εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της IL-17A στο ουλικό υγρό και στον ορό αίματος περιοδοντικών ασθενών που έπασχαν από ρευματοειδή αρθρίτιδα ή οστεοπόρωση σε σχέση με περιοδοντικούς αλλά συστηματικά υγιείς ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν σαφώς υψηλότερα επίπεδα της IL-17A στον ορό ασθενών με ΡΑ και αυτών με οστεοπόρωση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($P < 0.05$) (GÜMÜS 2013).

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης έδειξαν μείωση των επιπέδων IL-17A και για τις δυο ομάδες με στατιστική σημαντικότητα μόνο για την ομάδα των ασθενών **(πίνακες 5 και 6, διάγραμμα 6)**. Σε σχετικά πρόσφατη κλινική μελέτη όπου διερευνήθηκε η επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στα επίπεδα της IL-17 στο ουλικό υγρό ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα, φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συγκεκριμένης κυτοκίνης μετά την ΠΘ (ZHAO 2011). Η πιλοτική μελέτη των **Duarte και συν. (2010)** αξιολόγησε την επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στα επίπεδα της IL-17A, στον ορό αίματος ασθενών με χρόνια και επιθετική περιοδοντίτιδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 6 μήνες μετά την ΠΘ υπήρξε μείωση της IL-17A στον ορό αίματος των ασθενών και για τις δυο ομάδες, με στατιστική σημαντικότητα μόνο για την ομάδα της επιθετικής περιοδοντίτιδας. Οι

ανωτέρω μελέτες υποδηλώνουν τη θετική επίδραση που ενδέχεται να έχει η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία στα επίπεδα της IL-17A στη συστηματική κυκλοφορία και είναι σε αντιστοιχία με τα ευρήματα της υποκείμενης μελέτης. Παρόλα αυτά, επιτακτική είναι η ανάγκη για μεγαλύτερες κλινικές μελέτες παρέμβασης σε ασθενείς με ΡΑ και ΠΝ, με σκοπό να τεκμηριωθεί η επίδραση της ΠΘ στη μείωση της IL-17A, και κατά πόσο αυτή είναι αντίστοιχη με εκείνη που επιτυγχάνει η θεραπεία με anti-IL17 βιολογικούς παράγοντες.

Όσον αφορά στην επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στα επίπεδα των ACCP, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης δείχνουν ότι παρά τη βελτίωση που παρατηρήθηκε στον ορό των ασθενών με ΡΑ μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, η βελτίωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική [**206,43** ($\pm 140,1$) $\rightarrow$ **139,89** ($\pm 145,9$)] (**πίνακας 5**). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα ACCP αντισώματα σχετίζονται άμεσα με τους δείκτες ενεργότητας, τις αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ. Ο τίτλος των ACCP αντισωμάτων κατά την έναρξη της νόσου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης για τη δυνητική επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας μέσα στα επόμενα έτη και σχετίζεται επομένως με τη βαρύτητα της νόσου (QUINN 2006, MARKATSELI 2010). Πρόσφατα, ACCP αντισώματα έχουν ανιχνευθεί και σε φλεγμαίνοντες περιοδοντικούς ιστούς (NESSE 2012, HARVEY 2013), ενώ υπάρχουν στοιχεία ότι η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία μπορεί να επιφέρει μείωση των επιπέδων ACCP στον ορό ασθενών με ΠΝ (LAPPIN 2013). Μια μόνο μελέτη παρέμβασης υπάρχει διαθέσιμη στη βιβλιογραφία που να εξετάζει τη μεταβολή αυτής της παραμέτρου μετά την ΠΘ σε ασθενείς με ΡΑ και χρόνια περιοδοντίτιδα. Τα ευρήματα

έδειξαν μικρή άνοδο των επιπέδων ACCP στον ορό των ασθενών που δέχτηκαν ΠΘ, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα [**183,5** ($\pm 24,1$)→**197,2** ($\pm 24,1$)] (OKADA 2013). Επομένως είναι ευνόητο, πως δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποσαφηνίζουν την επίδραση της ΠΘ στα επίπεδα των ACCP σε περιοδοντικούς ασθενείς με ΡΑ. Εφόσον η ανίχνευση των ACCP στον ορό αίματος μπορεί να προηγηθεί της εκδήλωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, είναι πολύ σημαντικό να τεκμηριωθεί αν η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία μπορεί να επιφέρει ελάττωση των ACCP και κατά αυτόν τον τρόπο να συμβάλλει στην εξέλιξη και βαρύτητα της ΡΑ.

Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συστηματικής φλεγμονής και σε ασθενείς με ΡΑ παίζει ρόλο στην ενεργότητα της νόσου. Όλες οι μελέτες παρέμβασης που εξετάζουν την επίδραση της ΠΘ στη μεταβολή της ΤΚΕ σε περιοδοντικούς ασθενείς με ΡΑ, αναφέρουν μείωση της ΤΚΕ μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, και στην πλειοψηφία τους, με στατιστική σημαντικότητα (RIBEIRO 2005, AL-KATMA 2007, PINHO 2009, ORTIZ 2009, ERCIYAS 2012). Αντίστοιχα, για τον δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS28, σε όσες μελέτες παρέμβασης εξετάστηκε η επίδραση της ΠΘ στη μεταβολή του, φάνηκε να επέρχεται στατιστικά σημαντική βελτίωση της τιμής του (AL-KATMA 2007, PINHO 2009, ORTIZ 2009, ERCIYAS 2012, OKADA 2013). Τα αποτελέσματα της υποκείμενης μελέτης είναι σε αντίθεση με τα στοιχεία που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, σε όλα τα στάδια της μελέτης φάνηκε τάση για αύξηση της τιμής της ΤΚΕ και του DAS28 για την ομάδα των ασθενών, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Πιθανή εξήγηση για τα ευρήματα αυτά είναι οι ιδιαίτερα αυξημένες σταθερές αποκλίσεις που εμφανίζει

το δείγμα για την ΤΚΕ, σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό ασθενών. Η σχεδόν καθόλου μεταβολή του DAS28 ενδεχομένως να οφείλεται στο γεγονός ότι το δείγμα αποτελούνταν από ασθενείς με ήπιας ενεργότητας ΡΑ. Όσον αφορά στην ομάδα μαρτύρων, τρεις μήνες μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία υπήρξε μείωση της ΤΚΕ, χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Σύμφωνα επομένως με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, φαίνεται ότι παρά την αποτελεσματική περιοδοντική θεραπεία, δεν υπήρξε θετικό αποτέλεσμα στα επίπεδα ΤΚΕ και DAS28 ασθενών με ΡΑ και χρόνια περιοδοντίτιδα. Ενδεχομένως η βελτίωση της περιοδοντικής κατάστασης είναι πιο εύκολο να επηρεάσει τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής των υγιών ατόμων, εφόσον η ΡΑ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που δυσχεραίνει τον έλεγχο των βιοχημικών παραμέτρων.

Όπως σημειώνεται και στη συστηματική ανασκόπηση των **Kaur και συν. (2014)**, οι ολιγάριθμες μελέτες παρέμβασης που υπάρχουν μέχρι σήμερα δείχνουν ότι η εφαρμογή μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας σε ασθενείς με ΡΑ και ΠΝ, οδηγεί σε σαφή βελτίωση όλων των περιοδοντικών κλινικών δεικτών. Η διάρκεια των μελετών κυμαίνεται από 6 εβδομάδες μέχρι 6 μήνες, χρονικό διάστημα που αν και μικρό, θεωρείται ικανοποιητικό για την παρατήρηση μεταβολών τόσο στις περιοδοντικές παραμέτρους όσο και στους δείκτες συστηματικής φλεγμονής. Όμως, ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός, δεν πραγματοποιήθηκε τυχαιοποίηση σε όλες τις μελέτες και στην πλειοψηφία τους δεν υπήρχε η κατάλληλη ομάδα ελέγχου: συστηματικά υγιείς ασθενείς με περιοδοντική νόσο. Η μετά-ανάλυση που ακολούθησε έδειξε πως με την ΠΘ σε ασθενείς με ΡΑ μειώνεται σημαντικά η ΤΚΕ, ενώ για τον δείκτη ενεργότητας

DAS28 φαίνεται τάση βελτίωσης. Ωστόσο, τα επίπεδα της CRP φαίνεται να μην επηρεάζονται, εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με αυτό άλλων μελετών, οι οποίες δείχνουν σαφή βελτίωση αυτής της παραμέτρου μετά τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς όμως χωρίς PA.

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι ασφαλώς το μικρό δείγμα ασθενών και μαρτύρων, καθώς και ο βραχύς χρόνος παρακολούθησης. Επιπλέον, σε κάποιες από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν, η τιμή των σταθερών αποκλίσεων ήταν μεγάλη, στοιχείο που ενδεχομένως να επηρέασε το αποτέλεσμα της στατιστικής ανάλυσης. Τέλος, ως προς τον σχεδιασμό της μελέτης, ιδανικά θα ήταν επιθυμητή η ύπαρξη μιας ακόμη ομάδας ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και χρόνια περιοδοντίτιδα η οποία θα αφεθεί χωρίς ΠΘ για το διάστημα διεξαγωγής της μελέτης. Κατά αυτόν τον τρόπο, θα μπορούσε να γίνει τυχαιοποίηση του δείγματος και θα οδηγούμασταν σε πιο ασφαλή συμπεράσματα.

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα ευρήματα της παρούσας κλινικής πιλοτικής μελέτης προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα:

- Η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς με ΡΑ και ΠΝ μέσης ή προκεχωρημένης βαρύτητας έχει θετική επίδραση σε όλες τις περιοδοντικές παραμέτρους που εξετάστηκαν, με τους ασθενείς να ανταποκρίνονται στη θεραπεία σχεδόν όπως οι συστηματικά υγιείς μάρτυρες.
- Αν και παρατηρήθηκε σαφής τάση βελτίωσης των επιπέδων hsCRP και των ACCPs μετά την περιοδοντική θεραπεία, αυτή η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ ήταν σημαντική για την IL-17A.
- Ο δείκτης DAS28 και η ΤΚΕ στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε να μην επηρεάζονται από τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία.

Προκειμένου να αποσαφηνιστεί η όποια συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπως και να τεκμηριωθεί η όποια επίδραση της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας στην βαρύτητα και εξέλιξη της ΡΑ, είναι απαραίτητο να σχεδιαστούν μακρόχρονες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα, αν και περιορισμένα, είναι ενθαρρυντικά, και ασφαλώς υπάρχει πολύ μεγάλο πεδίο για έρευνα.

VII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: η αξιολόγηση της επίδρασης της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας, στη μεταβολή κλινικών και εργαστηριακών δεικτών σχετιζόμενους με την πορεία και εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και χρόνιας περιοδοντίτιδας, σε ασθενείς που πάσχουν και από τις δυο νόσους.

Υλικά & μεθοδολογία: πιλοτική κλινική μελέτη παρέμβασης στην οποία συμμετείχαν 7 περιοδοντικοί ασθενείς με PA (ομάδα ασθενών) και 7 περιοδοντικοί ασθενείς συστηματικά υγιείς (ομάδα μαρτύρων). Όλα τα άτομα δέχτηκαν μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, δηλαδή οδηγίες στοματικής υγιεινής και αποτρύγωση-ριζική απόξεση όλου του φραγμού. Ακολούθησε επανεξέταση στους 3 μήνες. Σε όλα τα στάδια της μελέτης έγινε καταγραφή περιοδοντολογικών παραμέτρων (ΒΘ, ΑΠ, ΒΟΡ, GI-s και PI), αξιολόγηση του δείκτη DAS28 και βιοχημικός έλεγχος για ΤΚΕ, CRP, ACCP και IL-17A.

Αποτελέσματα: στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες τις περιοδοντικές παραμέτρους (ΒΘ, ΑΠ, ΒΟΡ, GI, PI) και για τις δυο ομάδες. Τα επίπεδα IL-17A βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά για την ομάδα ασθενών, όχι όμως για την ομάδα μαρτύρων. Τάση μείωσης των επιπέδων CRP και ACCP για την ομάδα των ασθενών, χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Μικρή άνοδο για ΤΚΕ και DAS28 χωρίς στατιστική σημαντικότητα για τους ασθενείς.

Συμπεράσματα: η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς με ήπιας ενεργότητας PA φάνηκε να βελτιώνει τα επίπεδα της hsCRP, των ACCPs και της IL-17A, ενώ ο δείκτης DAS28 και η ΤΚΕ στη φάνηκε να μην επηρεάζονται από την ΠΘ.

ABSTRACT

Aim: the aim of this pilot study was to assess the effect of non-surgical periodontal therapy on the severity of active rheumatoid arthritis (RA) in patients with chronic inflammatory periodontal disease.

Materials & methods: 14 patients with mild-to-moderate chronic periodontitis were enrolled in the study: 7 patients with confirmed diagnosis of RA (test group) and 7 systemically healthy patients (control group). All patients received non-surgical periodontal therapy consisting of oral hygiene instructions (OHI) and full mouth planing and root scaling (SRP) (delayed for three months after baseline examination for the test group). Participants continued their usual disease-modifying medications for RA without any changes in DMARD therapy during the study period. Periodontal and rheumatologic parameters and serum levels of CRP, ACCP, IL-17A were recorded at baseline and at 12 weeks later.

Results: the clinical periodontal parameters were statistically reduced for both groups. IL-17A serum levels showed a statistically significant reduction ($p < 0,05$) for the test group, not for the control group. A trend for reduction was noticed for hsCRP and ACCP serum levels for the test group, without statistical significance. ESR and DAS28 showed a slight increase for the test group.

Conclusion: non-surgical periodontal treatment seems to reduce serum levels of CRP, ACCP and IL-17A, while does not affect DAS28 nor ESR.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbink JJ, Kamp AM, Nuijens JH, Swaak TJ, Hack CE. Proteolytic inactivation of alpha 1-antitrypsin and alpha 1-antichymotrypsin by neutrophils in arthritic joints. *Arthritis Rheum.* 1993 Feb;36(2):168-80.
2. Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, Goyal A, Dollar A, Sperling L. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. *Curr Atheroscler Rep.* 2011 Apr;13(2):154-61.
3. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Abu-ElKheir H. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: is there a link? *Scand J Rheumatol.* 2005;34:408-413.
4. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* 2000 Dec;71(12):1874-81.
5. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol* 2000. 2002;29:31-69. Review.
6. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007 Jun;13(3):134-7.
7. American Academy of Periodontology-POSITION PAPER. Epidemiology of Periodontal Diseases. *J Periodontol* 2005;76:1406-1419.
8. American College of Rheumatology. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581.

9. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas LI. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 May 26;11:98.
10. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins M, Neogi T, Michaud K, Saag K, O'Dell J, Kazi S. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology. Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care & Research*. Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 640–647.
11. Anusaksathien O, Singh G, Matthews N, Dolby AE. Autoimmunity to collagen in adult periodontal disease: immunoglobulin classes in sera and tissue. *J Periodontal Res*. 1992 Jan;27(1):55-61.
12. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Sep;37(9):1800-4.
13. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):1-6.
14. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1984 Jan;11(1):63-76.
15. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1981 Feb;8(1):57-72.

16. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):369-77.
17. Bartold PM, Marshall RJ, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol.* 2005; 76(11 Suppl):2066-74
18. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T. Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80: 1307_14.
19. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Revirion D, Foti B, Sambuc R, Brodeur JM, Sedarat C. A "case control" study on the rôle of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol.* 1999 Feb;26(2):77-84.
20. Brandtzaeg P. Immunochemical comparison of proteins in human gingival pocket fluid, serum and saliva. *Arch Oral Biol.* 1965 Sep-Oct;10(5):796-803.
21. Buckley MG, Walters C, Wong WM, Cawley MI, Ren S, Schwartz LB, Walls AF. Mast cell activation in arthritis: detection of alpha- and beta-tryptase, histamine and eosinophil cationic protein in synovial fluid. *Clin Sci (Lond).* 1997 Oct;93(4):363-70.
22. Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol.* 2011 Jun;38(6):532-41.

23. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2013 Jan;84(1):84-93.
24. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010 Dec;81(12):1708-24.
25. Cochran, D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2008 79, 1569-1576.
26. Colmegna I, Alberts-Grill N. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 Feb;35(1):95-110.
27. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):204. Epub 2006 Jan 16.
28. Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:106-13.
29. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Apr;5(4):218-24.
30. de Vries R. Genetics of rheumatoid arthritis: time for a change! *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):227-32.

31. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):281-6.
32. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2011 Nov;38(11):998-1006.
33. Demmer RT, Papapanou PN, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Clin Periodontol*. 2008 Jun;35(6):479-86.
34. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010 Jun;53:28-44.
35. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 1997 Jun;14:54-78.
36. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):218.
37. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, Arthur V, Emery P. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):9-13.

38. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* 2010 Feb;81(2):223-30
39. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* 2010 Feb;81(2):223-30.
40. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, Dimou G, Siozos C. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol.* 1997 Nov;24(11):2129-33.
41. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Faveri M. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol.* 2010 Jul;81(7):1056-63.
42. Dye BA, Thornton-Evans G. A brief history of national surveillance efforts for periodontal disease in the United States. *J Periodontol.* 2007 Jul;78(7 Suppl):1373-9.
43. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
44. Egeland T, Munthe E. The role of the laboratory in rheumatology. Rheumatoid factors. *Clin Rheum Dis.* 1983 Apr;9(1):135-60.

45. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ; CDC Periodontal Disease Albandar Surveillance workgroup: James Beck (University of North Carolina, Chapel Hill, USA), Gordon Douglass (Past President, American Academy of Periodontology), Roy Page (University of Washin. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012 Oct;91(10):914-20. Epub 2012 Aug 30.
46. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2006 Jan 21;332:152-5.
47. Erciyas K, Sezer U, Ustün K, Pehlivan Y, Kisacik B, Senyurt SZ, Tarakçioğlu M, Onat AM. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis*. 2013 May;19(4):394-400.
48. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, White M, Sizto S, Liang MH. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 3;151(9):612-21.
49. Firth J. Rheumatoid arthritis: diagnosis and multidisciplinary management. *Br J Nurs*. 2011 Oct 13-27;20(18):1179-80, 1182, 1184-5.
50. Ftis A, Singh G, Dolby AE. Antibody to collagen type I in periodontal disease. *J Periodontol*. 1986 Nov;57(11):693-8.
51. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001 May;27(2):269-81.

52. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*. 2008 Sep;87(9):817-28.
53. Garib BT, Qaradaxi SS. Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Dec;69(12):2971-8.
54. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000*. 2007;43:14-40. Review.
55. Gleissner C, Kaesser U, Dehne F, Bolten WW, Willershausen B. Temporomandibular joint function in patients with longstanding rheumatoid arthritis - I. Role of periodontal status and prosthetic care - a clinical study. *Eur J Med Res*. 2003; 27;8(3):98-108.
56. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):975-80.
57. Govze Y, Herzberg MC. Serum and gingival crevicular fluid anti-desmosomal antibodies in periodontitis. *J Periodontol*. 1993 Jul;64(7):603-8.
58. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 1:S18-24. Review.

59. Gümüş P1, Buduneli E, Bıyıkoglu B, Aksu K, Saraç F, Nile C, Lappin D, Buduneli N. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol*. 2013 Nov;84(11):1627-37.
60. Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J, Kent RL, Okamoto H, Yoneyama T. Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol*. 1991 Feb;18(2):117-25.
61. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994 Jun;5:78-111. Review.
62. Hammar F. Diagnostic Value of Antibodies against Mutated Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis . March 2011 Research Update
63. Harris ED Jr. Excitement in synovium: the rapid evolution of understanding of rheumatoid arthritis and expectations for therapy. *J Rheumatol Suppl*. 1992 Jan;32:3-5; discussion 5-6.
64. Harris ED Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: its relevance to therapy in the '90s. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1991;102:260-8; discussion 268-70.
65. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 May;6(3):287-9.
66. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990 May 3;322(18):1277-89. Review.

67. Harvey GP1, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AA, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res.* 2013 Apr;48(2):252-61.
68. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjødtt H, Danneskiold-Samsøe B, Locht H, Bendtzen K, Holmstrup P. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2006 Feb;77(2):280-8.
69. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol.* 1993 Jul;20(7):1138-42.
70. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar;60(3):661-8.
71. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Shared familial aggregation of susceptibility to autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep;60(9):2845-7.
72. Hirsch HZ, Tarkowski A, Koopman WJ, Mestecky J. Local production of IgA- and IgM-rheumatoid factors in adult periodontal disease. *J Clin Immunol.* 1989 Jul;9(4):273-8.
73. Hirsch RS, Clarke NG. Infection and periodontal diseases. *Rev Infect Dis.* 1989 Sep-Oct;11(5):707-15.

74. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, Markland J, Robinson D, Elias B, Newkirk M, Toes RM, Huizinga TW, El-Gabalawy HS. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1105-12.
75. Hotokezaka H, Hayashida H, Ohara N, Nomaguchi H, Kobayashi K, Yamada T. Cloning and sequencing of the groESL homologue from Porphyromonas gingivalis. *Biochim Biophys Acta*. 1994 Sep 13;1219(1):175-8.
76. Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. CURRENT Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 3e.
77. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2006;77:1635-42.
78. Ishi Ede P, Bertolo MB, Rossa C Jr, Kirkwood KL, Onofre MA. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res*. 2008 Jan-Mar;22(1):72-7.
79. Ishi Ede P, Bertolo MB, Rossa C Jr, Kirkwood KL, Onofre MA. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res*. 2008 Jan-Mar;22(1):72-7.

80. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ, Assaraf YG, Dijkmans BA. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2130-9.\
81. JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 2002;29:7-10.
82. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000.* 2007;44:178-94. Review.
83. Jonsson R, Pitts A, Lue C, Gay S, Mestecky J. Immunoglobulin isotype distribution of locally produced autoantibodies to collagen type I in adult periodontitis. Relationship to periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 1991 Oct;18(9):703-7.
84. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int.* 2012 Jan 7.
85. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, Ronnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Huizinga TW, Klareskog L, Alfredsson L; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2007 May;80(5):867-75. Epub 2007 Apr 2.
86. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):405-26.

87. Käsner 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(12):2248-51. Comment in: Arthritis Rheum. 1998;
41(11):2081-3.
88. Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4.
Positive association with rapidly progressing periodontitis. J Periodontol. 1987
Sep;58(9):607-10.
89. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence
clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review
and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014 Apr 28.
90. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. Periodontol 2000.
2005;39:91-117.
91. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2009 Feb
21;373(9664):659-72.
92. Klareskog L, Lorentzen J, Padyukov L, Alfredsson L. Genes and environment in
arthritis: can RA be prevented? Arthritis Res. 2002;4 Suppl 3:S31-6. Epub 2002 May
9.
93. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to
citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol. 2008;26:651-75.
94. Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation,
autoimmunity, and therapy. J Periodontol. 2007 Jun;78(6):1083-93.

95. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Oct;45(2):170-9.
96. Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, Oliver-Bell J, Butcher JP, Kinane DF, Riggio MP, Venables P, McInnes IB, Culshaw S. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *J Clin Periodontol*. 2013 Oct;40(10):907-15.
97. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1977 Jul;18(4):481-91.
98. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1974-5.
99. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):870-4.
100. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903-11.
101. Lee Y. The role of interleukin-17 in bone metabolism and inflammatory skeletal diseases. *BMB Rep*. 2013 Oct;46(10):479-83.
102. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses*. 2009 Jun;72(6):732-5. Epub 2009 Feb 25.
103. Lindhe J, Lang N, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volumes, 5th Edition January 2008

104. Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol*. 1975 Apr;2(2):67-79.
105. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *Int Dent J*. 2000 Jun;50(3):129-39. Review.
106. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 May;16(3):180-5. Review.
107. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Keenan BT, Chibnik LB, Karlson EW. Alcohol consumption and markers of inflammation in women with preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3554-9.
108. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1597-603.
109. Maeda H, Miyamoto M, Hongyo H, Nagai A, Kurihara H, Murayama Y. Heat shock protein 60 (GroEL) from *Porphyromonas gingivalis*: molecular cloning and sequence analysis of its gene and purification of the recombinant protein. *FEMS Microbiol Lett*. 1994 Jun 1;119(1-2):129-35.
110. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):114-23. Review.

111. Marsh PD, Devine DA. How is the development of dental biofilms influenced by the host? *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:28-35.
112. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*. 1994 Jul;8(2):263-71.
113. Martinez-Martinez, R. E., Abud-Mendoza, C., Patiño-Marin, N., Rizo-Rodríguez, J. C., Little, J. W. & Loyola-Rodríguez, J. P. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Periodontology* 2009: 36, 1004-1010.
114. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009 Sep;80(9):1414-20.
115. McInnes, I. B. & Schett, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews. Immunology* 2007. 7, 429-442.
116. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM: Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000; 27: 267–272.
117. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(9):761-72
118. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001 Jun;72(6):779-87.

119. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. Clin Rheumatol. 2011 Sep;30(9):1201-7.
120. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. Clin Rheumatol. 2011 Sep;30(9):1201-7.
121. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J Periodontol. 2000 Nov;71(11):1699-707.
122. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. Int Immunopharmacol. 2009 Jan;9(1):38-42.
123. Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. J Clin Periodontol. 2010 Dec;37(12):1068-74.
124. Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. J Periodontol. 1991 Dec;62(12):761-74. Review.
125. Miossec P. Th 17 Cells and Arthritis: The true story of how IL-17 became a focus for RA research. The Rheumatologist, July 2008.

126. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, Jonsson R. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6):656-63.
127. Molitor JA., Alonso A., Wener MH., Michalowicz BS., Beck J., Gersuk VH., Buckner JH. Moderate To Severe Adult Periodontitis Increases Risk Of Rheumatoid Arthritis In Non-Smokers And Is Associated With Elevated ACPA Titers: The ARIC Study. *Arthritis & Rheumatism*, Volume 60, October 2009 Abstract Supplement
128. Moran EM, Mullan R, McCormick J, Connolly M, Sullivan O, Fitzgerald O, Bresnihan B, Veale DJ, Fearon U. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor-alpha, Oncostatin M and response to biologic therapies. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R113.
129. Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N, Jin W, Palmer RJ, Nares S, Osorio M, Wahl SM. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun*. 2012 Dec;39(4):294-303.
130. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:251-64.
131. Nakajima T, Ueki-Maruyama K, Oda T, Ohsawa Y, Ito H, Seymour GJ, Yamazaki K. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. *J Dent Res*. 2005 Jul;84(7):639-43.

132. Nesse W1, Westra J, van der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, Brouwer E. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol*. 2012 Jul;39(7):599-607.
133. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):797-808. Review.
134. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221-7.
135. Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, Chaparro N, Crozzoli Y. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol*. 1999 Feb;70(2):185-8.
136. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2591-602.
137. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996 Nov;1(1):821-78. Review.
138. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, Yamada N, Hata M, Yamane J, Terada N. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *J Dent Res*. 2009 Jul;88(7):633-8. Epub 2009 Jul 15.

139. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, Yoshie H.
Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013 Dec;84(12):e74-84
140. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A.
Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009 Apr;80(4):535-40.
141. Ospelt C, Kyburz D, Pierer M, Seibl R, Kurowska M, Distler O, Neidhart M, Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Gay S. Toll-like receptors in rheumatoid arthritis joint destruction mediated by two distinct pathways. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov;63
142. Ospelt C, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Synovial activation in rheumatoid arthritis. *Front Biosci.* 2004 Sep 1;9:2323-34.
143. Papapanou PN, Baelum V, Luan WM, Madianos PN, Chen X, Fejerskov O, Dahlén G. Subgingival microbiota in adult Chinese: prevalence and relation to periodontal disease progression. *J Periodontol.* 1997 Jul;68(7):651-66.
144. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-90.
145. Park JC, Su C, Jung IH, Choi SH, Cho KS, Kim CK, Park YB, Lee SK, Kim CS.
Mechanism of alveolar bone loss in a collagen-induced arthritis model in mice. *J Clin Periodontol.* 2011 Feb;38(2):122-30.

146. Park JS, Park MK, Lee SY, Oh HJ, Lim MA, Cho WT, Kim EK, Ju JH, Park YW, Park SH, Cho ML, Kim HY. TWEAK promotes the production of Interleukin-17 in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):143-9.
147. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000*. 2006;42:80-7.
148. Pavlovic V, Dimic A, Milenkovic S, Krtinic D. Serum levels of IL-17, IL-4, and INF γ in Serbian patients with early rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci*. 2014 Jan;19(1):18-22.
149. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol*. 2007 Aug;78(8):1491-504.
150. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J*. 2009;20(5):355-64.
151. Pischon N, Pischon T, Kro"ger J, Gu"lmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 979_86.
152. Pischon N, Pischon T, Kr"ger J, G"lmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgereit F, Detert J. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008 Jun;79(6):979-86.

153. Queiroz-Junior CM, Madeira MF, Coelho FM, Costa VV, Bessoni RL, Sousa LF, Garlet GP, Souza Dda G, Teixeira MM, Silva TA. Experimental arthritis triggers periodontal disease in mice: involvement of TNF- α and the oral Microbiota. *J Immunol.* 2011 Oct 1;187(7):3821-30.
154. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, Fraser A, Emery P. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Apr;45(4):478-80. Epub 2005 Nov 15.
155. Rajapakse PS, Dolby AE. Evidence for local production of antibodies to auto and non-self antigens in periodontal disease. *Oral Dis.* 2004 Mar;10(2):99-105.
156. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Celiker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Periodontol.* 2005; 76(2):229-33.
157. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2741-9.
158. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2005 Apr;32(4):412-6.
159. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2004 Dec;28(6):311-8.

160. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):762-84.
161. Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2006 Jun;77(6):933-9.
162. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006 Nov 27;203(12):2673-82.
163. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, Lipuma L, Attur M, Pillinger MH, Weissmann G, Littman DR, Pamer EG, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3083-94.
164. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Mar;50(3):437-49.
165. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.

166. Scott DL. Clinical Pharmacology & Therapeutics 91, 30-43 (January 2012) Biologics-Based Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.
167. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. J Clin Periodontol. 2005;32 Suppl 6:72-86.
168. Sharma CG, Pradeep AR. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: a renewed paradigm in periodontal disease pathogenesis? J Periodontol. 2006 Aug;77(8):1304-13.
169. Sharp JT. Radiographic evaluation of the course of articular disease. Clin Rheum Dis. 1983 Dec;9(3):541-57.
170. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1974 May Jun;17(3):193-205.
171. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. Community Dent Oral Epidemiol. 1989; 17(5):234-6.
172. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. Community Dent Oral Epidemiol. 1989 Oct;17(5):234-6.
173. Skaleric U, Kovac-Kavcic M. Some risk factors for the progression of periodontal disease. J Int Acad Periodontol. 2000 Jan;2(1):19-23.
174. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):797-804. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New

therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1861-74.

175. Smolen JS, Tohidast-Akrad M, Gal A, Kunaver M, Eberl G, Zenz P, Falus A, Steiner G. The role of T-lymphocytes and cytokines in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(1):1-4. Review.
176. Snyderman R. Immunological mechanisms of periodontal tissue destruction. *J Am Dent Assoc*. 1973 Oct;87(5):1020-6. Review.
177. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44.
178. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984 Jan;11(1):21-32.
179. Stanford TW, Rees TD. Acquired immune suppression and other risk factors/indicators for periodontal disease progression. *Periodontol* 2000. 2003;32:118-35.
180. Sugawara M, Yamahita K, Yoshie H, Hara K. Detection of, and anti-collagen antibody produced by, CD5-positive B cells in inflamed gingival tissues. *J Periodontal Res* 1992; 27:489-498.
181. Sun XJ, Meng HX, Shi D, Xu L, Zhang L, Chen ZB, Feng XH, Lu RF, Ren XY. Elevation of C-reactive protein and interleukin-6 in plasma of patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res*. 2009 Jun;44(3):311-6.

182. Suomi JD, Greene JC, Vermillion JR, Doyle J, Chang JJ, Leatherwood EC. The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: results after third and final year. *J Periodontol*. 1971 Mar;42(3):152-60.
183. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga TW, Toes RE, Schuerwegh AJ. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R150.
184. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res*. 1997;16(2):127-36. Review.
185. Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol*. 2000 May;120(2):285-93.
186. Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J Clin Immunol*. 1991 May;11(3):132-42.
187. Timmerman MF, Van der Weijden GA, Arief EM, Armand S, Abbas F, Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U. Untreated periodontal disease in Indonesian adolescents. Subgingival microbiota in relation to experienced progression of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001 Jul;28(7):617-27.
188. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimm*. 2010 Aug;35(1):10-4.

189. Tolo K, Jorkjend L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 1990; 17(5):288-91.
190. Trombone AP, Claudino M, Colavite P, de Assis GF, Avila-Campos MJ, Silva JS, Campanelli AP, Ibañez OM, De Franco M, Garlet GP. Periodontitis and arthritis interaction in mice involves a shared hyper-inflammatory genotype and functional immunological interferences. *Genes Immun.* 2010 Sep;11(6):479-89.
191. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003 Aug;62(8):722-7.
192. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, de Vries RR, Toes RE. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2637-44.
193. Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol.* 2006 Aug;33(8):540-8.
194. van der Velden U. The significance of supragingival plaque accumulation in periodontal disease. *Int J Dent Hyg.* 2006 Sep;4 Suppl 1:11-4; discussion 50-2.
195. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S1-7.
196. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013 Apr;40 Suppl 14:S1-7.

197. van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004 Jun;3 Suppl 1:S17-9. Review.
198. van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002 Nov;29(11):1023-8.
199. van Zeben D, Hazes JM, Breedveld FC, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP. Which clinical variables contribute to the physician's assessment of medium term outcome in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1993 Jan;20(1):33-9.
200. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1094-9.
201. Vital EM, Emery P. Advances in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005 Sep 15;72(6):1002, 1004.
202. Waerhaug J. The source of mineral salts in subgingival calculus. *J Dent Res.* 1955 Aug;34(4):563-8.
203. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011 Dec 1;84(11):1245-52. Review.

204. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol*. 2004 Sep;31(9):1723-6.
205. Yoshii S, Tsuboi S, Morita I, Takami Y, Adachi K, Inukai J, Inagaki K, Mizuno K, Nakagaki H. Temporal association of elevated C-reactive protein and periodontal disease in men. *J Periodontol*. 2009 May;80(5):734-9.
206. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1050-4.
207. Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2011 Jun;38(6):509-16.
208. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2011 Oct;82(10):1424-32.
209. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, Maslinski W. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol*. 2000 Mar 1;164(5):2832-8.

210. Ανδριανάκος Α., Π. Τρόντζας, Φ. Χριστογιάννης, Π. Ντάντης, Κ. Βουδούρης, Α. Γεωργούντζος, Γ. Καζιόλας, Ε. Βαφειάδου, Κ. Παντελίδου, Δ. Καραμήτσος, Λ. Κοντέλης, Π. Κράχτης, Ζ. Νικολιά, Ε. Κασκάνη, Ε. Ταβανιώτου, Χ. Αντωνιάδης, Γ. Καρανικόλας, Α. Κοντογιάννη. Επιπολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG. ΙΑΤΡΙΚΗ 2003;84:18-206
211. Δρόσος Α. Αιτιοπαθογένεια ρευματοειδούς αρθρίτιδος - Iatriki On Line
212. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρία. Επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλαρθρίτιδες (2009)
213. Θεραπευτικά πρωτόκολλα συνταγογράφησης ρευματολογικών νοσημάτων. 2011
214. Κωνσταντινίδης Α. Περιοδοντολογία. Ιδιωτική Έκδοση, 2003
215. Μαντζαβίνος Ζ., Βρότσος Ι. Κλινική Περιοδοντολογία. Αθήνα 2003.
216. Μουτσόπουλος Χ. Εγκυκλοπαίδεια αυτοάνοσων νοσημάτων. Εκδόσεις ΚΑΠΟΝ 2005.
217. Μουτσοπούλου Ν., Μαυραγάνη Κ. Ρευματοειδής αρθρίτιδα και περιοδοντική νόσος: βιολογικές, κλινικές και θεραπευτικές σχέσεις. Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:(6)1-14
218. Σκένδρος Π. Συστηματική αυτοανοσία ρευματοειδής αρθρίτιδα. www.inflathrace.gr

