

PERİODONTAL HASTALIKLARDA POLİKLONAL B-LENFOSİT AKTİVASYONU

POLYCLONAL B-LYMPHOCYTE ACTIVATION IN PERIODONTAL DISEASES

Erhan FIRATLI (*), Hasan MERİÇ (**)

Anahtar sözcükler: Poliklonal B-lenfosit aktivasyonu, periodontal hastalıkların patogenezi.

Periodontal hastalıkların patogenezinde lenfositlerin ve bu hücrelerin salgıladığı çeşitli ürünlerin rolü bilinmektedir. Lenfositlerin aktivasyonu normalde doku savunması için gerekli bir olay olmasına rağmen B-lenfositlerinin poliklonal aktivasyonu esnasında ortaya çıkan pek çok ürün, doku yıkımını hızlandırarak veya aktive ederek periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynar. Bu makalede periodontal hastalıkların patogenezinde poliklonal B-lenfosit aktivasyonunun üzerinde durulmuştur.

Key words: Polyclonal B-lymphocyte activation, pathogenesis of periodontal diseases.

The role of lymphocytes and some molecules which are synthesized by these cells in the pathogenesis of periodontal diseases are well known. Lymphocytes are essential elements to define the host but some lymphocyte derived elements also activates tissue degradation. In this paper the role of polyclonal B-lymphocyte activation is tried to be expressed.

Periodontal hastalıkların patogenezinde lenfositlerin rolü uzun yıllardan beri bilinmektedir. Teknik olanakların ilerlemesi ile birlikte periodontal lezyonlardaki lenfosit grupları üzerine histolojik ve ultrastruktürel çalışmalar yapılmıştır. Oral biyoloji ve oral immunoloji üzerine yapılan çalışmalarda ilgi lenfositler üzerine yoğunlaşmıştır (42). 1970'lerde ilgi T-lenfositlerine ve antijene bağlı gecikmiş aşırı duyarlılık üzerine yoğunlaşmıştır (21). Periodontal hastalıklı bireylerden elde edilen lenfositlerin periodontopatojen bakterilere karşı özel bir duyarlılığı olduğu ve bu yanıtın periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı öne sürülmesine karşın bu yanıtın her zaman gerçekleşmediği gösterilmiştir (19, 23,32). Bu farklılık örneklemenin yapıldığı dönemin tedavi öncesi veya sonrasında olması ile açıklanmaktadır (26). Burada en dikkat çekici nokta sağlıklı bireylerin lenfositlerinin proliferatif yanıtlarında periodontopatojen bakteriler tarafından uyarılmasıdır (10,15). B-lenfositlerinin proliferasyon ve farklılaşmasının periodontal bakterilerin bazıları tarafından özgün olmayan biçimde uyarıldığı (poliklonal aktivasyon) ortaya konmuştur (5,8,11,46). Periodontal hastalıklarda lenfositlerin uyarılması özgün, poliklonal veya karma olarak gerçekleşebilir.

Bir B-hücresinin yaşam süreci dört aşamaya ayrılır: Dinlenme, Aktivasyon, Proliferasyon ve Farklılaşma. Dinlenme halindeki bir B-hücresi çeşitli uyarıcı moleküllerin etkisi ile aktive olur ve DNA sentezlemeye başlar. Bu uyarılmayı mitoz izler. Dış ortamdan gelen pek çok madde mitoz geçiren B-hücresinin plazma hücresi veya bellek hücresine dönüşümünü etkiler. Burada en önemli nokta B-hücresinin yüzey Ig reseptörlerinin antijenle olan reaksiyonudur. Bu etkileşimler sonucunda antijene spesifik antikor üretimi gerçekleşir. Bazı durumlarda B-hücresi diğer faktörler tarafından da aktive edilir. Bakteri hücre duvarı komponentleri (lipopolisakkaridler), bitki lektinleri ve uyarılmış mitojenler gibi faktörler poliklonal B-lenfosit aktivatörleri olarak adlandırılırlar. Poliklonal B-lenfosit aktivasyonu faktörleri kavramı ile B-hücresi mitojenleri birbirine karıştırılabilir. PBA faktörleri B-hücresi mitojenleri birbirine karıştırılabilir. PBA faktörleri B-hücresinin DNA sentezi ve mitoz geçirmesini veya plazma hücresine dönüşmesini aktive ederler. Buna karşın B-hücresi mitojenleri yalnızca mitozu sağlar. Değişik PBA faktörleri değişik B-hücresi kolonilerini etkileyebilir (29). Bu faktörler yarışma faktörleri ve gelişme faktörleri olarak ikiye ayrılır.

B-hücreleri periodontal hastalık patogenezinde

(*) Arş. Gör. Dr. İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

(**) Prof. Dr. İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

rol alan pek çok efektör molekül salgırlarlar. Sentezlenen en önemli molekül immunoglobulindir. Immunoglobulinler dışında en önemli faktör interlökin-1 (IL-1) dir. IL-1 osteoklast aktive edici faktör olarak da bilinir. IL-1'in IL-1 α ve IL-1 β olarak iki alt grubu vardır (1,9). Monositler (Makrofajlar) ve B-hücreleri en önemli IL-1 kaynağıdır. Bakteri kökenli lipopolisakkaridler monositlerin IL-1 sentezlemesini hızlandırır (18,25). B-hücrelerinin nasıl IL-1 sentezlediği hakkında kesin bir kanıt olmamakla birlikte monositler ile benzerlikler olduğu düşünülmektedir (27,28). B-hücreleri interlökin-2, interferon- α (IFN- α), çözünebilir baskılayıcı B-hücresi faktörü, tümör necrosis faktör, büyüme ve gelişim faktörü, lenfotoksin, kemotaktik faktör gibi bir dizi faktörü de salgırlar (3,4). İlerlemiş periodontal lezyonlarda B-hücreleri ve plasma hücreleri egemendir (9-11,36). Bir periodontitis lezyonu başlangıçta nötrofilin egemen olduğu akut iltihap tablosu ile ortaya çıkar. 4-7 gün içerisinde T-lenfositleri egemen hale gelir ve son olarak da B-lenfositleri ve plasma hücreleri ortama egemen olur (33-35,43). Bu tip lezyonların apikal tarafında yüksek oranlarda plasma hücresi ve B-hücresi bulunur. Periodontal yıkımın artmasına paralel olarak B-hücreleri ve plasma hücreleri lezyona egemen olurlar (43). Mitojenik aktiviteye sahip PBA faktörleri lezyon bölgesindeki B-hücrelerinin çoğalmasını sağlarken diğerleri B-hücrelerinin plasma hücrelerine dönüşmesini kolaylaştırır (37,53). Bakteri kökenli PBA faktörleri ve antijenlerin etkisi ile B-lenfositleri plasma hücresine dönüşür ve periodontal lezyonlarda egemen hale gelir. Gingivitis ve periodontitisli hastaların lenfositleri sağlıklı bireylerin lenfositlerine göre daha duyarlıdır (2,21,22,26). B-hücresi mitojenleri dişeti dokusuna nüfuz ederek periodontal lezyondaki plasma hücrelerinin sayısının artmasına yol açarlar. Lenfositleri B-hücresi mitojenlerine duyarlı olan bireylerin periodontal doku yıkımına eğilimli oldukları düşünülebilir. Bu durum özellikle erken dönemde görülen periodontitisler (Prepubertal periodontitis, Juvenil periodontitis, Hızlı İlerleyen Periodontitis) in patogeneğinde önemlidir. Periodontal hastalık dışında sağlıklı bu tip hastalarda B-hücreleri mitojenlere karşı aşırı duyarlı olur (41,49-51). B-lenfositlerinin bu özelliğinin otosomal resessif olarak aktarıldığı gösterilmiştir (15,48). T-lenfositleri yetmezliği olan deney hayvanlarında periodontal kemik kaybı olduğu bu hayvanların T-lenfositleri yetmezliğinin giderilmesini izleyerek B-lenfositlerinin antijenlere ve PBA aktivatörlerine karşı yanıtlarının düzeldiği bildirilmiştir (55). Belirli B-hücresi kolonileri PBA faktörleri tarafından stimule edilir ve dişeti dokusunda antijene özgün olmayan plasma hücreleri kümelenir (54). Erken dönemde görülen periodontitisli hastaların dişeti oluşu

ve serumdaki total IgG ve albumin miktarları karşılaştırıldığında dişeti sıvısındaki antikorların % 50'sinin lokal olarak üretildiği ortaya çıkmaktadır (14, 52, 54). Bazı bölgelerde bu antikorlar *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Bacteroides gingivalis*'e karşı üretilirken bazı bölgelerde özgünlüğü bilinmemektedir. Fakat özgün olmayan bu antikorlar da *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Bacteroides gingivalis*'e karşı reaksiyon verebilir. Dişeti oluşu veya periodontal cepte bulunan pekçok mikroorganizmaya karşı antikor sentezlenir (54). PBA faktörleri veya antijenlerin tek başlarına etkileri birlikte etkilerinden daha zayıftır. Bir PBA faktörü ve antijen birlikte ayrı ayrı etkilerinden çok daha güçlü bir yanıt oluştururlar (53). *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *bacteroides türleri*, *Capnocytophaga ochracea*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas sputigena*, *Wolinella*, *Actinomyces*, *Eubacterium* ve *Streptococcus türleri* poliklonal immunoglobulin sentezlenmesini aktive ederler. Bakterilerin birlikte etkileri tek olarak etkilerine veya tek etkilerinin toplamına göre daha güçlüdür (10,11,29). Periodontal plakta 300'ün üzerinde bakteri bulunur (30). Bu bakterilerin hangi ürünlerinin PBA'na yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Poliklonal B-lenfosit aktivasyonuna yol açan elemanlar arasında kapsül polisakkaridleri, bakteri hücre duvarı komponentleri (mürein, peptidoglycanlar, stafilkokal A proteini, *Klebsiella M* proteini) *Actinomyces viscosus* ve *Capnocytophaga* ürünleri, *Brucella* ve *Nocardia* elemanları sayılabilir. T-lenfositleri ve makrofajlar ürettikleri lenfokinler aracılığı ile poliklonal aktivasyonda rol alırlar (45). Lipopolisakkaridler doğrudan poliklonal aktivasyonda rol alırken diğerleri T-lenfositleri ve makrofajlara gereksinim duyarlar. Periodontal lezyonlarda T-lenfositleri ve makrofajlara çokca rastlanır.

Bu hücreler B-lenfositlerinin aktivasyonu için gereken sitokinleri sentezlerler (2,7,20,24,47). Burada en önemli nokta mitojenlerin nec. en sağlıklı bireylerin lenfositlerinde de periodontitisli bireylerin lenfositlerinde olduğu gibi mitozaya yol açmadığıdır. Bu sorunun cevabı monosit (makrofaj) lerin sayısında yatmaktadır. Normal monosit (makrofaj) sayıları bakteri kökenli PBA faktörleri ve mitojenlerin lenfositleri uyarıcı etkilerini baskılamak için yeterlidir (12,47). Eğer monosit sayıları (monosit/ lenfosit oranları) düşerse sağlıklı bireylerin lenfositleri de periodontitisli bireylerin lenfositlerine benzer yanıtlar vermektedir (10-12). Poliklonal B-lenfosit aktivasyonu pek çok bakteri, virus ve parazit enfeksiyonunda ve otoimmun hastalıklarda immunoglobulinopati biçiminde kendini gösterir. Bu hastalıklarda spontan sentezlenen antikorlar anahtar rolü oynarlar. B-lenfositlerinin aktivitesi ile bu tür im-

munopatiler arasında bağıntılar vardır. Normalde baskılanmış ve kontrol altında olan B-lenfosit kolonileri bakteri kökenli mitojenler tarafından aktive edilirler ve otoantikorların yapımı başlar. Bu tür aşırı duyarlılık reaksiyonları esnasında hücrel sitotoksitede rol oynayan bakteri komponentlerine karşı antikolar sentezlenir ve antijen-antikor kompleksi oluşur. Bu kompleks molekül kompleman reaksiyonlarının uyarılmasını ve fagositik fonksiyonların başlamasını sağlar. B-lenfositlerinden kaynaklanan lenfokinlerde gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açarlar. 11-1 kemik resorpsiyonuna (39,40), fibroblastların kollagenaz ve prostaglandin sentezlemesine yol açar (38). Osteoblastların kollagen sentezlemesini (6), kondrositlerin proteoglycan salgılamasını, dişeti fibroblastlarının ekstrasellüler matriks proteinleri ve proteoglycan salgılamasını baskılar (39). IFN- γ kemik ve bağ dokusunun kolay tahrip olmasını sağlar (13). B-lenfositleri ve plasma hücreleri antikor sentezlenmesi, immun kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu, komplemana bağlı sitotoksik reaksiyonlar aracılığı ile doku hasarına yol açarlar. Eğer bakteriler fibroblastlara tutunursa komplemana bağımlı veya antikora bağımlı hücrel sitotoksik reaksiyonlar görülür (15-17,44). Bunun yanı sıra PBA faktörleri doğrudan otoantikorlar oluşmasını aktive edebilirler. Otoimmun hastalıklar ve periodontal hastalıklar arasında bazı

1. Her iki hastalıkta da lenfosit ve plasma hücreleri yoğun olarak rol oynar.

2. Her iki hastalıkta da enfeksiyöz ajanlar etkenidir.

3. Bağışık sistemi baskılayıcı ilaçlar ve antiinflammatuarlar klinik belirtilerin azalmasına yol açarlar.

4. Enfeksiyöz ajanların ortadan kaldırılması periodontal yıkımı durdururken otommun hastalığının da şiddetini azaltır.

5. Her iki hastalık da tekrarlayan dönemler halinde seyreder ve hastalığın şiddeti zamana bağlı olarak değişiklik gösterir.

Bu tür benzerlikler periodontal hastalıkları otoimmun hastalıklar kategorisine sokmak için yeterli değildir.

B-lenfositlerinin poliklonal aktivasyonu bir yandan doku savunması için gerekli diğer yandan bu savunmayı yaparken doku yıkımının görüldüğü bir lenfosit uyarılmasıdır. Doku hasarı gerek sentezlenen antikoların immun kompleks oluşturması ve hücrelere tutunmuş bakterileri ortaya çıkarırken hücreyi sitotoksik reaksiyonların hedefi haline getirmesi öte yandan PBA faktörleri tarafından uyarılmış otoantikor sentezinin ve çeşitli sitokinlerin ortamda bulunması ile doku yıkımı görülür.

KAYNAKLAR

1. Acres, R.B., Larsen, A., Gillis, S., Canlon, P.J.: Production of 11-1 α and 11-1 β by clones of EBU transformed human B-cells. *Mol.Immunol.* 24:479, 1987.
2. Baker, J.J., Tondaue, S.P.: The stimulation of human peripheral blood lymphocytes by solubilized dental plaque: Macrophage and T-cell dependence *J.Periodontol.*: 56: 410, 1985.
3. Benjamin, D., Hortman, D.P., Bazer, L.S., Jacobson, R.J.: Burkitt's cells can be triggered by teleocidin to secrete interferon γ *Am.J.Hematol.*: 22:169, 1986.
4. Benjamin, D., Bazer, L.S., Wallace, B. Jacobson, R.J.: Heterogenicity of B-cell growth factor receptor reactivity in healthy donors and in patients with chronic lymphocytic leukemia: Relationship to B-cell derived lymphokines *Cell Immunol.*: 103: 394, 1986.
5. Bick, P.H., Carpenter, A.B., Holdeman, L.V.: Polyclonal B-cell activation induced by extracts of gram negative bacteria isolated from periodontally diseased sites *Infect Immun.*: 34:43, 1981.
6. Canalis, E.: Interleukin-1 stimulation of collagenase production by cultured fibroblasts. *Endocrinology*: 118:74, 1986.
7. Chesnut, R., Grey, H.M.: Antigen presentation by B-cells and its significance in T-B reactions. *Adv.Immunol.*: 39:51, 1986.
8. Clagett, J.A., Engel, D.: Polyclonal activation: A form of primitive immunity and its possible role in pathogenesis of inflammatory diseases. *Dev.Comp.Immunol.*: 2:235, 1978.
9. Dinarello, C.A., Cannon, J.G.: Interleukin-1. *Prog.Immunol.*: 4:449, 1986.
10. Donaldson, S.L., Bick, P.H., Moore, W.E.C., Ranney, R.R., Burmeister, J.A., Tew, J.: Polyclonal B-cell activating capacities of gram positive bacteria frequently isolated from periodontally diseased sites. *J.Periodont.Res.*: 17:569, 1982.
11. Donaldson, S.L., Ranney, R.R., Burmeister, J.A., Tew, J.: Blastogenic responses by lymphocytes from periodontally healthy populations induced by periodontitis associated bacteria *J.Periodontol.*: 53: 743, 1982.
12. Donaldson, S.L., Ranney, R.R., Tew, J.: B-lymphocyte blastogenesis in response to periodontitis associated bacteria: kinetics and proportion of total response *J.Periodontol.*: 54:359, 1983.
13. Duncan, M.R., Berman, B.: γ -interferon is the lymphokine and B-interferon the monokine responsible for

inhibition of fibroblast collagen productin and late but not early fibroblast proliferation. *J.Exp.Med.*: 162:516, 1985.

14. Ebersole, J.L., Taubman, M.A., Smith, D.J., Goodson, J.M.: Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms I. Method of collection and analysis of antibody. *J.Periodont.Res.*: 19: 124, 1984.

15. Engel, D., Clagett, J., Page, R.C., Williams, B.: Mitogenic activity of *Actinomyces viscosus*. I.Effects on murine B and T.lymphocytes and partial characterization. *J.Immunol.*: 118: 1466, 1977.

16. Engel, D., Schroeder, H.E., Page, R.C.: Morphological features and functional properties of fibroblasts exposed to *Actinomyces viscosus* substances. *Infect.Immun.*: 19: 287, 1978.

17. Engel, D., Clark, E.A., Held, L., Kimball, H., Clagett, J.: Immune responsiveness of SM/J mice. Cellular characteristics and genetic analysis of hyperresponsiveness to B-cell mitogens. *J.Exp.Med.*: 154:276, 1981.

18. Hanazawa, S., Nakadu, K., Ohmori, Y., Miyoshi, T., Amano, A., Kitano, S.: Functional role of interleukin-1 in periodontal disease. Induction of interieukin-1 production by *Bacteroides gingivalis* lipopolisaccharide in peritoneal macrophage from C3H/HeN an C3H/HeJ mice. *Infect Immun.*: 50: 262, 1985.

19. Horton, J.E., Leikin, S., Oppenheim, S.S.: Human lymphoproliferative reaction to saliva and dental plaque deposits. An *in vitro* correlation with periodontal disease. *J. Periodontol.* 43: 522-527, 1972.

20. Howard, M., Paul, W.E.: Regulation of the B-cell growth and differentiation by soluble factors. *Ann.Rev. Immunol.*: 1:307, 1983.

21. Ivanyi, L., Lehner, T.: Stimulation of human lymphocytes by B-cell mitogens. *Clin.Exp.immun.*: 18: 347, 1974.

22. Ivanyi, L.: The mitogenicity of dextrans for B-lymphocytes in man. *Clin.Immun.Immunopathol.*: 7: 123, 1977.

23. Kieger, R.D., Wright, W.H., Creamer, H.R.: The significance of lymphocyte transformation responses to various microbial stimulants. *J.Periodontol.*: 45: 780, 1977.

24. Kitani, A., Hara, M., Hirose, T., Norioka, K., Harigai, M., Hirose, W., Suzuki, K., Kawakami, M., Kawagoe, M., Nakamura, H.: Heterogenicity of B-cell responsiveness to interieukin-4, interleukin-6 and low molecular weight B-cell growth factor in discrete stages of B-cell activation in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin.Exp.Immunol.*: 77: 31, 1989.

25. Lindeman, R.A., Economou, J.S., Rothermel, H.: Production of Interleukin-1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolisaccharides. *J.Dent.Res.*: 67: 1131, 1988.

26. Lopatin, D.E., Smith, F.N., Syed, S.A., Morrison,

E.C.: The effect of periodontal therapy on lymphocyte blastogenesis to plaque associated microorganisms. *J.Periodont.Res.*: 18: 93, 1983.

27. Matsushima, K., Kuang, Y.D., Tosato, G., Hopkins, S.J., Oppenheim, J.J.: B-cell derived interleukin-1 (IL-1) like factor. I.Relationship of production of il-1 like factor to accessory cell function of Epstein-Barr virus transformed B-lymphoblast lines. *Ceil.Immunol.*: 94: 406, 1984.

28. Matsushima, K., Tosato, G., Benjamin, D., Oppenheim, J.J.: B-cell derived interleukin (IL-1) like factor. II.Sources, effects and biochemical properties. *Cell.Immunol.*: 94: 418, 1984.

29. Moller, G.B.: B-lymphocyte activation. *Immunol.Today*: 2: 181, 1981.

30. Moore, W.E.C. Microbiology of periodontal disease. *J.Periodont.Res.*: 22: 335, 1987.

31. Moticka, E.J., Streikein, J.W.: Hypothesis: Nonspecific polyclonal activation of memory B-cells by antigen as a mechanism for the preservation of long term immunologic anamnesis. *Ceil.Immunol.*: 41: 406, 1986.

32. Osterberg, S.K., Page, R.C., Sims, T., Wilde, G.: Blastogenic responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from individuals with various forms of periodontitis and effects of treatment. *J.Clin. Periodontol.*: 10:72, 1983.

33. Page, R.C., Schroeder, H.E.: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. *Lab.Invest*: 34: 235, 1976.

34. Page, R.C., Schroeder, H.E.: Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J.Periodontol.*: 52: 477, 1981.

35. Page, R.C., Schroeder, H.E.: Periodontitis in man and other animals. A comparative review, Karger Gmbh Zurich, 1982.

36. Pazandak, D.P., Rogers, R.S., Reeve, C.M.: T and B lymphocyte distribution in periodontal disease. *J.Periodontol.*: 49: 625, 1978.

37. Pelton, B.K., Denman, A.M.: Spontaneous production of B-cell growth factors by SLE lymphocytes. *Clin. Exp.Immunol.*: 67: 159, 1987.

38. Postethwaite, A.E., Lahman, L.B., Mainardi, C.L., Kang, A.H.: Interleukin-1 stimulation of collagenase production by cultured fibroblasts. *J.Exp.Med.*: 157: 801, 1983.

39. Qwornstrom, E.E., Page, R.C., Gillis, S., Dower, S.K.: Binding internalization and intracellular lokalization of interieukin-1B in human diploid fibroblasts. *J.Biol.Chem.*: 263: 8261, 1988.

40. Qwornstrom, E.E., MacFarlane, S.A., Page, R.C.: Effects of interleukin-1 on fibroblast extracellular matrix using a 3 dimensional culture system. *J.Cell.Physiol* (bas-kida) 1990.

41. Ranney, R.R., Ruddy, S., Tew, J., Welshimer, H., Palcanis, K.G., Segreti, A.: Immunological studies of young adults with severe periodontitis I. Medical evaluation and humoral factors. *J.Periodont. Res.*: 16: 390, 1981.
42. Schroeder, H.E., Page, R.C.: Lymphocyte-fibroblast interactions in the pathogenesis of gingival disease. *Experientia*: 28: 1228, 1972.
43. Seymour, G.J., Powell, R.N., Davies, W.I.R.: Conversion of a stable T cell lesion to a progressive B cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *J.Clin.Periodontol.*: 6: 267, 1979.
44. Seymour, G.J., Horwood, B.W., Aaskov, J., Powell, R.: Natural killer cell activity against human gingival fibroblasts exposed to dental plaque extracts. *J.Periodontol.*: 55: 289, 1984.
45. Simpson, C.G., Isakson, P.C.: Role of DNA synthesis in secretion of immunoglobulin from murine B cells stimulated by T cell derived lymphokines. *J.Immunol.*: 137: 1797, 1987.
46. Smith, S., Bick, P.H., Miller, G.A.: Polyclonal B-cell activation: Severe periodontal disease in young adults. *Clin.Immunol.Immunopathol.*: 16: 354, 1980.
47. Stashenko, P.: Regulatory effect of monocytes on T cell proliferative responses to oral microbial antigens. *Infect.Immun.*: 38: 938, 1982.
48. Stone, R., Engel, D.: Genetic control of mitogen induced B cell hyperproliferation in SM/J mice. *Immunogenetics*: 22: 69, 1985.
49. Suzuki, J.B., Falkler, W.A.: Immunologic profile of juvenile periodontitis. I. Lymphocyte blastogenesis and the autologous mixed lymphocyte response. *J.Periodontol.*: 55: 453, 1984.
50. Tew, J., Miller, G.A., Greene, E.J.: Immunological studies of young adults with severe periodontitis. II. Cellular factors. *J.Periodont. Res.*: 16: 403, 1981.
51. Tew, J., Burmeister, J.A., Palcanis, K.G., Ranney, R.R.: Spontaneous lymphocyte proliferation and periodontal status of young adults. *J.Periodont. Res.*: 18: 534, 1983.
52. Tew, J., Marshall, D.R., Burmeister, J.A., Ranney, R.R.: Relationship between gingival crevicular fluid and serum antibody titers in young adults with generalized and local periodontitis. *Infect.Immun.*: 49: 4889, 1985.
53. Tew, J., Thomas, S.S., Ranney, R.R.: *Fusobacterium nucleatum* mediated immunomodulation of the in vitro secondary antigen response to tetanus toxoid and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J.Periodont. Res.*: 22: 506, 1987.
54. Tew, J., Engel, D., Mangan, D.: Polyclonal B-cell activation in periodontitis. *J. Periodont. Res.*: 24: 225-249, 1989.
55. Yoshie, H., Taubman, M.A., Ebersole, J.L., Smith, D.L., Olson, C.: Periodontal bone loss and immune characteristics of congenitally athymic and thymus cells reconstituted athymic rats. *Infect.Immun.*: 50: 403, 1985. *Infect. Immun.*: 50: 403-408, 1985.