

## HIZLI İLERLEYEN PERİODONTİTİSTE VİRULANS FAKTÖRLERİ

G.Ü. Dişhek. Fak. Der.  
Cilt VII, Sayı 1, Sayfa 303 - 312, 1990

Erhan FIRATLI\*

### ÖZET

Son yıllarda ayrı bir hastalık olarak tanımlanan Hızlı İlerleyen Periodontitis'te etken mikroorganizmalar ve konak savunma yanıtları arasındaki ilişkiler hastalığın şiddetini ve seyrini belirler. Bu faktörler arasında nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz yeteneklerinin baskılanması, kompleman'a bağlı reaksiyonlara direnç, Polyklonal B - Lenfosit aktivasyonu immunglobulinproteazları gibi direkt olarak konağın bağışık yanıtını ilgilendirenlerin yanı sıra diğer doku yıkıcı enzimler, fibroblast sitotoksitesisi ve lipopolisakaridler de sayılabilir.

Anahtar kelimeler : Hızlı ilerleyen Periodontitis, virulas faktörleri, konak savunmasının baskılanması.

### SUMMARY

#### VIRULANCE FACTORS IN RAPIDLY PROGRESSING PERIODONTITIS

Rapidly Progressive Periodontitis has been defined as a clinical entity in the recent years. The pathogenesis of the disease has directly related to the interactions between microorganisms and host response. Neutrophile chemotaxis, and phagocytosis inhibition,

(\*) İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı.

resistance to complement dependent reactions, Polyclonal B - Celi activation, immunoglobulinproteases other enzymes, fibroblast sitotoksity and lipopolisaccharides are some of these factors.

Key words : Rapidly Progressive Periodontitis, virulans factors, Inhibition of host response.

## GİRİŞ

Hızlı ilerleyen Periodontitis (HİP) terimini ilk olarak Crawford ve ark. bir hastalığı tanımlamaktan çok belirli bir klinik durumu anlatmak için kullanmışlardır (9). Günümüzde ise HİP terimi belirli bir periodontal hastalığı adlandırmak için kullanılmaktadır.

Hızlı ilerleyen Periodontitis bireyi puberta ve 35 yaş arasında etkiler. Lezyonlar belirli bir pattern izlemeyen, dişlerin çoğunu etkileyen yaygın lezyonlardır. Hastaların bir bölümü daha önce Juvenil Periodontitis geçirmiş olabilir. Kemik yıkım süreci durduğu veya yavaşladığı zamanda bile derin ve hızlı bir kemik kaybının belirtileri vardır. Aktif safhada dişetlerinde akut iltihap ve marjinal proliferasyon görülürken pasif safhada dişetleri iltihaptan arınmıştır. Hastaların % 75'inde nötrofil veya monositlerde fonksiyonel defektler görülür. Hastalık bireyi bazen kilo kaybı, mental depresyon ve genel halsizlik gibi sistemik belirtiler ile birlikte etkileyebilir. Bazı hastalar antibiotikle desteklenen küretaja olumlu yanıt verir (35, 36).

Literatüre göz atıldığında değişik araştırmacılar tarafından, agresif periodontitis (aggressive periodontitis) (25), hızlı ilerlemiş periodontitis (rapidly progressing periodontitis) (25), derin periodontitisli genç erişkinler (young adults with severe periodontitis) (50), derin periodontitis (severe periodontitis) (28), yıkıcı periodontitis (56), yaygın juvenil periodontitis (generalized juvenile periodontitis) (6,39-41, 57,61) adlarının da HİP'yi ifade etmek için kullanıldığı görülmektedir.

HİP'li hastaların periodontal ceplerinden elde edilen materyel ile yapılan çalışmalar *Bacteroides gingivalis* (Bg), *Bacteroides intermedius* (Bi), *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium brachy*, *Eubacterium timidum*, *Eikenella corrodens*, "*Wolinella recta* gibi mikroorganizmaların kültür edilebilen mikrofloranın büyük çoğunluğu oluşturduğunu göstermektedir (28, 29,46,49). Aynı tip hastalarda yapılan immünolojik çalışmalar benzer mikroorganizmalara karşı dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serumda yüksek oranlarda antikorlar bulunduğunu göstermiştir (3,11,26,27, 30, 39, 57, 58). Bu mikroorganizmalar arasında en büyük grubu *Bacteroides gingivalis* oluşturduğu için (28, 49) HİP bir tür Bg infeksiyonu olarak da tanımlanabilir (46).

Etken bakterilerin ortamda tutunmaları ve hastalığın ortaya çıkmasına yolaçmaları bakterilerin bir takım özelliklerine ve konak savunma mekanizmasındaki bozukluklara bağlıdır. Bu faktörler virulans faktörleri olarak değerlendirilir.

## I. NÖTROFİL KEMOTAKSİSİNİN BASKILANMASI

Nötrofillerin infeksiyon ajanlarına karşı konak savunmasındaki önemi bilinmektedir (33, 62). Nötrofillerin hücresel fonksiyonlarındaki defektlerin periodontal dokuların savunmasında önemli boşluklar yarattığı (36) bu defektler, hastalık patogenezi hastanın aleyhine olacak şekilde etkileyebilir (8,37,38). HİP hastalarda nötrofillerin kemotaksis yeteneklerinin baskılanmış olduğu bilinmektedir (2, 36).

Bu grup hastaların dişeti oluğu sıvısından elde edilen nötrofillerin kemotaksis yeteneklerinin periferik kan nötrofillerine göre daha fazla oranlarda baskılanmış olduğu bunun nedeninin de Bg tarafından sentezlenen inhibitör faktörlerden kaynaklanabileceği gösterilmiştir (10, 63). Periferik kan nötrofillerinin kemotaksis yeteneği normal iken DOS'daki nötrofillerin kemotaksisi baskılanmış olabilir (10). Nötrofil kemotaksisi genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi muhtemelen Bg'nin ürettiği bir takım faktörlere bağlı olarak baskılanabilir (16, 47, 48).

## II. NÖTROFİLLERİN FAGOSİTİK AKTİVİTESİNİN BASKILANMASI

Kapsüllü siyah pigmentli *Bacteroides*'ler nötrofillerin fagositik aktivitesine karşı direçlidir (47, 53) Siyah pigmentli *Bacteroides*'ler tarafından salgılanan superokside dismutase ve catalase nötrofillerin hidrojenperokside ve superoksid anyonlarını bağlayarak oksijen gerektiren intra - lökositik öldürmeyi durdurur (19,47).

## III. KOMLEMANA BAĞLI REAKSİYONLARA DİRENÇ

Kompleman proteinleri fagositoz, kemotaksis, vasculer geçirgenlik, hücrelerin öldürülmesi, lenfokin üretimi, antikor sentezi, lisosomal enzimlerin salgılanması, kemik resorpsiyonu gibi reaksiyonlarda rol oynar. Bg komplemana bağlı reaksiyonlara karşı direçlidir (42).

## IV. POLYKLONAL B-LENFOSİT AKTİVASYONU

Siyah pigmentli *Bacteroides*'ler yanıtıcı antijenler ve polyklonal B-lenfosit aktivatörleri sentezlerler (4, 50) Bu faktörler doku yıkımında konağa bağlı faktörlerin aktifleşmesine yolaçar (16).

## V. İMMUNGLOBULİNPROTEAZLARI

Antikorlar, bakterisidal etkiyi bağlamaları ile opsonizasyon veya toksin ve enzim gibi bakteri ürünlerinin etkilerini azaltırlar. Tükürkte bol miktarda IgA varken DOS ve dişeti dokusunda IgG ve izotipleri görülür. HİP'de Bg'ye karşı lokal veya sistemik antikor yanıtının oluştuğu bilinmektedir (11,24, 27, 58). Siyah pigmentli *Bacteroides*lerin özellikle Bg'nin IgA ve IgG proteazları sentezlediği gösterilmiştir (22). Bu yolla lokal immun yanıt baskılanır ve bakterilerin ve bakteri ürünlerinin sağlıklı dokulara doğru yayılmaları hızlanır (22,23).

## VI. ENZİMLER

Mikroorganizmalar tarafından salgılanan enzim veya enzimler grubu önemli bir virulans faktörüdür. Bg diğer siyah pigmentli Bacteroides'lere göre daha yüksek miktarlarda doku proteazları üretmektedir (46-49). Bu enzimler arasında özellikle bir metalla-proteaz olan kollagenaz (18) doku yıkımından sorumlu önemli bir enzimdir (32, 54). Bg kollagenazın yanısıra proteinaz inhibitörü olan alpha -1 - antitripsin ve alpha - 2 - makroglobulin'i de degradesyona uğratma yeteneğindedir (7).

Bg'nin N - cB2 - glycy - peptidase, glycy - proly - peptidase (52), tripsin benzeri enzim (51) gibi doku yıkıcı peptidazlar salgıladığı gösterilmiştir.

S'pah pigmentli Bacteroidesler yüksek oranlarda alkali ve asid fosfatazlar salgılar (45). Bakterial fosfatazlar alveol kemiği resorpsiyonuna veya bakterial invazyonun kemik yüzeylerine ulaşmasına yol açabilir (15). Bg zayıfta olsa bir fosfalipaz A sentezler. Fosfalipaz A prostaglandinlerin indüklenmesinde (5) ve prostoglandinlere bağlı kemik resorpsiyonlarının başlamasında rol oynar (12-14, 17).

## VII. LİPOLİSAKKARİDLER

Siyah pigmentli Bacteroideslerin lipopolisakkaridlerinin organ doku kültüründe kemik resorpsiyonunu hızlandırdıkları bilinmektedir (31, 55). Endotoksinlerin (lipopolisakkaridler) periodontal hastalıkta kök yüzeyinde meydana getirdikleri değişiklikler ve kemik resorpsiyonundaki rolleri gösterilmiştir (1, 20).

## VIII. SİTOTOKSİK ETKİ

Assaccharolytic siyah pigmentli Bacteroides'lerin salgıladığı butyrate ve propionate fibroblastlar üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir (43). Bunların yanısıra sülfür bileşikleri (hidrojen sülfür, methylmercaptan ve dimethyl sidülfide) de toksik etkiye sahiptir (59). Bakterinin metabolizma ürünleri olarak ortaya çıkan bu moleküller oral mukozanın geçirgenliğini artırır (21) ve kollagen ve

#### PERIODONTİTİSTE VİRULANS FAKTÖRLERİ

non-kollagen protein sentezini baskılar (60). Bacteroideslerin salgıladığı sitotoksik etkiye sahip diğer metabolitler amonia ve indoldür (47).

İlerleeyen çalışmalar mikroorganizmaların tutunma, kolonizasyon ve doku istilasında rol alan pekçok virulans faktörünü de gün ışığına çıkaracaktır. Hastalığın şiddet ve seyri etken mikroorganizmalar ve konak arasında etkileşimler belirler.

Teşekkür : Sayın Ayşegül Sunar'a değerli yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Aleo, J.J., Deirensiz, F.A., Farber, P.A. : İnvitro attachment of human Gingival fibroblast to Root Surfaces. J. Periodontol., 46 : 639-645, 1975.
- 2 — Altman, L.C., Page, R.C., Vandesteen, G.E., Dixon, L.I., Bradford, C. : Abnormalities of leukocyte chemotaxis in patients with various forms of periodontitis. J. Periodontol. Res., 20 : 553-563 1985.
- 3 — Aukhil, I., Lopatin, D.E., Syed, S.A., Morrison, E.C., Kowalski, C.J. : The effects of periodontal therapy on serum antibody (IgA) levels to plaque microorganisms. J. Clin. Periodontol., 15 : 544-550 1988.
- 4 — Bick, P.H., Carpenter, B.A., Holdman, L.V., Miller, G.A., Ronney, R.R., Palcanis, K.G., Tew, J.G. : Polyclonal B-cell activation induced by extracts of gram negative bacteria isolated from periodontally diseased sites. Infect. Immun., 34 : 43-49 1981.
- 5 — Bulkacz, J., Newman, M.G., Socransky, S.S., Newbrun, E., Scott, D.F. : Phospholipase A activity of microorganisms from dental plaque. Microbios Letters, 10 : 79-88 1979.
- 6 — Burmeister, J.A., Best, A.M., Palcanis, K.G., Caine, F.A., Ronney, R.R. : Localized juvenile periodontitis and generalized juvenile periodontitis : Clinical findings. J. Clin. Periodontol., 11 : 181-192, 1984.
- 7 — Carlsson, J., Hermann, B.F., Höfling, J.F., Sundquist, G.K. : Degradation of the human proteinase inhibitors alpha - 1 - antitrypsin and alpha - 2 - macroglobulin by Bacteroides gingivalis. infect. Immun., 43 : 644-648, 1986.
- 8 — Clark, R.A., Page, R.C., Wilde, G. : Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis. infect. Immun., 18 : 694-700, 1977.

- 9 — Crawford, A., Socransky, S.S., Brandthall, G. : Predominant cultivable microbiota of advanced periodontitis. Ann. Sess. AADR. Abst. No. 209, 1975.
- 10 — Di Murro, C, Nişini, R., Cattabrigo, M., D'Arca, A., LeMohi, S., Paolantonio, M., Sebastiani, L., D'Amelio, R. : Rapidly Progressive Periodontitis. Neutrophile chemotaxis inhibitory factors associated with the presence of *Bacteroides gingivalis* in crevicular fluid. J. Periodontol., 58 : 868-872, 1987.
- 11 — Ebersole, J., Taubman, M.A., Smith, D.J., Frey, D.E. : Human immune responses to oral microorganisms : Patterns of systemic antibody levels to *Bacteroides* species. Infect. Immun., 51 : 507-513, 1986.
- 12 — Elattar, T.M.A. : Prostaglandins : Physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications. J. Oral Pathol., 7 : 175-207.
- 13 — Elattar, T.M.A. : Prostaglandins : Physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications. J. Oral Pathology., 7 : 238-252.
- 14 — Elattar, T.M.A. : Prostaglandins : Physiology, biochemistry, pharmacology and clinical applications. J. Oral Pathology., 7 : 253-282.
- 15 — Frank, R., Voegel, J.C. : Bacterial bone resorption in advanced cases of human periodontitis. J. Periodontol. Res., 13 : 251-261, 1978.
- 16 — Genco, R.J., Slots, J. : Host responses in periodontal diseases. J. Dent. Res., 63 : 441-451, 1984.
- 17 — Goodson, J.M., Mc Clatchy, K., Rev.al, C. : Prostaglandin induced bone resorption of the adult bone calvarium. J. Dent. Res., 53 : 670-677, 1974.
- 18 — Gomes, B.C., Golup, L.M., Ramamurtly, M.S. : Tetracyclines inhibit parathyroid hormon induced bone resorption in organ culture. Experiantia, 40 : 1273-1275, 1984.
- 19 — Gregory, E.M., Moore, W.F.C, Holdeman, L.V. : Superoxide dismutase in anaerobes : Survey Appl. Environ. Microbiol. 35 : 988-991, 1978.
- 20 — Hausman, E., Nair, B.C., Knox, K.W., Broacy, K.W., Wicken, A.J., Brown, M., Dziak, R. : Partial purification and characterization of the bone resorption factor from *Actinomyces viscosus*. Calcified Tissue Int., 34 : 49-53, 1982.
- 21 — Johnson, P.W., Tonzetich, J. : Effects of H<sub>2</sub>S on permeability of oral mucoza. A. AD. R. Progr. Abst, 62 : No 953, 1983.
- 22 — Kilian, M. : Degradation of Immunoglobulin A1, A2 and G by suspected principal periodontal pathogens. Infect. Immun., 34 : 757-765, 1981.
- 23 — Kilian, M., Meztecky, J., Russell, M.W. : Defense mechanisms involving Fc-dependent functions of immunoglobulin A and their subversion by bacterial Fg A proteases. Microbiol. Reviews., 52 : 296-303, 1988.

- 24 — Kilian, M., Ellegaard, B., Mestecky, J. : Distribution of immunoglobulin isotypes including IgA subclasses in adult, juvenile and rapidly progressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 16 : 179-184, 1989.
- 25 — Lowine, W.S., Moderazo, E.G., Stolman, S., Ward, P.A., Gogen, R.B., Greenblatt, I., Robertson, P.B. : Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis patients. *J. Periodontol. Res.*, 14 : 10-19, 1979.
- 26 — Martin, S.A., Falkler, W.A., Suzuki, J.B., Hawley, C.E., Mackler, B.F. : Local and systemic immunoglobulins reactive to *Bacteroides gingivalis* in rapidly progressive and adult periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 21 : 351-364, 1986.
- 27 — Martin, S.A., Falkler, W.A., Vincent, J.W., Mackler, B.F., Suzuki, J.B. : A comparison of the reactivity of *Eubacterium* species with localized and serum immunoglobulins from rapidly progressive and adult periodontitis patients. *J. Periodontol.*, 59 : 32-39, 1988.
- 28 — Moore, W.E.C., Holdeman, L.V., Smibert, R.M., Hash, D.E., Burmeister, J.A., Ranney, R.R. : Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans. *Infect. Immun.*, 38 : 1137-1118, 1982.
- 29 — Moore, W.E.C. : Microbiology of periodontal disease. *J. Periodontol. Res.*, 22 : 335-341, 1987.
- 30 — Mouton, C., Hammond, P.G., Slots, J., Genco : Serum antibodies to *Bacteroides assaccharolyticus* (*Bacteroides gingivalis*). Relationship to age and periodontal disease. *Infect. Immun.*, 31 : 182-192, 1982.
- 31 — Nair, B.C., Mayberry, W.R., Dziale, R., Chen, P.B., Levine, M.J., Hausman, E. : Biological effects of a purified lipopolysaccharide from *Bacteroides gingivalis*. *J. Periodontol. Res.*, 13 : 40-49, 1983.
- 32 — Neiders, M.E., Birkedal, Hansen, H., Zambon, J.J. : Partial characterization of a collagenolytic protease from *Bacteroides gingivalis*. *J. Dent. Res.*, 64 : 354, 1985.
- 33 — Page, R.C., Schroeder, H.E. : Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. *Lab. Invest.*, 33 : 235-249, 1976.
- 34 — Page, R.C., Schroeder, H.E. : Current status of host response in chronic marginal periodontitis. *J. Periodontol.*, 52 : 477-491, 1981.
- 35 — Page, R.C., Schroeder, H.E. : Periodontitis in man and other animals : A comparative review. Karger GmbH Zürich, 1982.
- 36 — Page, R.C., Altman, L.C., Ebersole, J.L., Vanc'esteen, G.E., Dahlberg, W.H., Williams, B.L., Osterberg, S.K. : Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J. Periodontol.*, 54 : 197-209, 1983.
- 37 — Page, R.C., Sims, T.J., Geisler, F., Altman, L.C., Baab, D.A. : Defective neutrophil and monocyte motility in patients with early onset periodontitis. *Infect. Immun.*, 47 : 169-175, 1985.
- 38 — Palcanis, K.G., Wolfe, B., McClung, J.F., Elzay, R.P. : Rapidly progressive periodontitis. *J. Periodontol.*, 57 : 378-382, 1986.



- 39 — 39 — Ranney, R.R., Ruddy, S., Tew, J.G., Weshimer, H.J., Palcanis, K.G., Segreti, A. : Immunological studies of young adults with severe periodontitis. I. Medical evaluation and human factors. *J. Periodontol. Res.*, 16 : 309-402, 1981.
- 40 — Ranney, R.R., Yanni, N.R., Burmeister, J.A., Tew, J.G., Relationship between attachment loss and precipitating antibody to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adolescents and young adults having severe periodontal destruction. *J. Periodontol.*, 53 : 1-7, 1982.
- 41 — Sandallı, P. : TPD. 19. Bilimsel Kongresi Açış Konuşması. Uludağ. 1988.
- 42 — Schenkein, H.A. : Complement system in periodontal diseases (Host - Parasite Interactions in Periodontal Diseases . ed : Genco, R.J., Mergenhagen, S.E.,) American Society for Microbiology Washington D.C. 1982.
- 43 — Singer, R.E., Buckner, B.A. : Butyrate and propionate : Important components of toxic dental plaque extracta. *Infect. Immun.*, 32 : 458-463, 1981.
- 44 — Slots, J. : The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand. J. Dent. Res.*, 85 : 114-121, 1977.
- 45 — Slots, J. : Enzymatic characterization of some oral and nonoral gram negative Bacteria with the API-ZYM system. *J. Clin. Microbiol.*, 14 : 288-294, 1981.
- 46 — Slots, J. : Importance of black pigmented *Bacteroides* in human periodontal disease (Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease. ed. Genco, R.J., Mergenhagen, S.E.) 27-45, American Society for Microbiology, Washington, D.C, 1982.
- 47 — Slots, J., Genco, R.J. : Black pigmented *Bacteroides* species, *Capnocythaga* species and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease : Virulence factors in colonization survival and tissue destruction. *J. Dent. Res.*, 63 : 412-421, 1984.
- 48 — Slots, J., Bragd, L., Wikström, M., Dahler, G. : The accuracy of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 570-577, 1986.
- 49 — Slots, J., Lisgarten, M. : *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 85-93, 1988.
- 50 — Smith, S., Bick, P.H., Miller, G.A., Ranney, R.R., Rice, P.L., Lalor, J., Tew, J.G. : Polyclonal B-cell activation in severe periodontal disease in young adults. *Clin. Immun. Immunopathol.*, 16 : 354-366, 1980.
- 51 — Sorsa, T., Vitto, V., Suomalainen, K., Turto, H., Lindy, S. : A trypsin like protease from *Bacteroides gingivalis* : partial purification and characterization. *J. Periodontol. Res.*, 22 : 375-380, 1987.

PERIODONTITISTE VIRULANS FAKTÖRLERİ

- 52 — Suido, H., Neiders, M.E., Barua, P.K., Nakamura, M., Maskimo, P.A., Genco, R.J. : Characterization of N-CB2-glycyl-glycyl-arginyl peptidase and glycyl-prolyl peptidase of *Bacteroides gingivalis*. J. Periodontol. Res., 22 : 412-418, 1987
- 53 — Sundqvist, G., Bloom, G.D., Enberg, K., Johansson, E. : Phagocytosis of *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis* invitro by human neutrophils. J. Periodontol. Res., 17 : 113-121, 1982.
- 54 — Sundqvist, G., Carlsson, J., Hanström, L. : Collagenolytic activity of black pigmented *Bacteroides* species. J. Periodontol. Res., 22 : 300 - 306, 1987.
- 55 — Sveen, K., Skaug, K. : Bone resorption stimulated by Lipopolysaccharides from *Bacteroides*, *fusobacterium* and *veillonella* and by the lipid A and the polysaccharide part of *Fusobacterium* lipopolysaccharide. Scand. J. Dent. Res., 88 : 535-542, 1980.
- 56 — Tanner, A.C.R., Haffer, C, Bratthall, G.T., Viskonti, R.A., Socransky, S.S. : A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. J. Clin. Periodontol., 6 : 278-307, 1979.
- 57 — Tew, J.G., Miller, G.A., Greene, E.J., Rice, P.L., Jordan, W.P., Palcanis, K.G., Ranney, R.R. : Immunologic studies of young adults with severe periodontitis 11. Cellular factors. J. Periodontol. Res., 16 : 403-416, 1981.
- 58 — Tew, J.G., Marshal, D.R., Burmeister, J.A., Ranney, R.R. : Relationship between *gingivalis* crevicular fluid and serum antibody titers in young adults with generalized and localized periodontitis. infect. Immun., 49 : 487-493, 1985.
59. Tonzetich, J., McBride, B.C. : Characterization of volatile sulfur production by pathogenic and non-pathogenic strains of Oral *Bacteroides*. Arch. Oral Biol., 26 : 963-969, 1981.
- 60 — Tonzetich, J., Johnson, P.W. : Interference of protein synthesis by methylmercaptan. AADR Progr. Abst. 62 No 956, 1983.
- 61 — Vandesteen, G.E., Altman, L.C., Page, R.C. : Peripheral blood leukocyte abnormalities and periodontal disease : a family study. J. Periodontol., 52 : 174-180, 1981.
- 62 — VanDyke, T.E., Levine, M.J., Genco, R.J. : Periodontal diseases and neutrophil abnormalities (Host Parasite Interactions in Periodontal Disease. ed. Genco, R.J., Mergenhagen, S.E.) 235-245, American Society for Microbiology, Washington D.C., 1982.
- 63 — Van Dyke, T.E., Bartholomew, E., Genco, R.J., Slots, J. : Inhibition of neutrophil chemotaxis by bacterial products. J. Periodontol., 53 : 502-508, 1982.