



PARODONTALNA RANA IN SISTEMSKI ODGOVOR ORGANIZMA

Periodontal wound and the systemic response of the organism

U. Skalerič, E. Skalerič

Ključne besede:

*parodontalna
bolezen,
parodontalna
rana,
vnetna
obremenitev,
sistemski odziv*

Key words:

*periodontal
disease,
periodontal
wound,
inflammatory
burden,
systemic
response*

Izvleček

Parodontalna rana predstavlja mesto vdora mikrobov in vnetnih mediatorjev v krvni obtok, ki tako lahko dosežejo oddaljene organe v telesu. V prispevku so prikazane domače raziskave o povezanosti med parodontalno boleznijo in sistemskim odgovorom organizma. Predstavljena je vloga cisteinskih proteinaz in proteinaznih inhibitorjev, vloga preoblikovalnega rastnega faktorja beta, vloga prostih kisikovih radikalov in vloga parodontalne vnetne obremenitve pri ljudeh s sladkorno boleznijo. Predstavljena je tudi nova metoda za ocenjevanja velikosti parodontalne rane oz. vnetne parodontalne obremenitve in njen vpliv na raven C-reaktivnega proteina v serumu preiskovancev s parodontalno boleznijo.

Abstract

A periodontal wound serves as a site of entry into the blood stream for microbes and inflammatory mediators, which can thus travel to distant organs in the body. The paper deals with domestic research on the relationship between periodontal disease and the systemic response of the organism. We discuss the respective roles of cysteine proteinases and proteinase inhibitors, transforming growth factor beta, free oxygen radicals, and periodontal inflammatory burden in persons with diabetes. We also present a new method for assessing the size of a periodontal wound or periodontal inflammatory burden and its impact on serum levels of C-reactive protein in subjects with periodontal disease.



Parodontalna bolezen je okužba, ki povzroča vnetje in razgradnjo obzobnih tkiv. Čeprav se pojavnost bolezni v nekaterih razvitih državah zmanjšuje (Hugoson in sod., 2008), je še vedno zelo prisotna med prebivalstvom v Sloveniji (Skalerič in sod., 2008).

Razvoj raziskav parodontalne bolezni v zadnjih 50 letih lahko razdelimo v tri obdobja:

- obdobje raziskav etiopatogeneze,
- obdobje raziskav dejavnikov tveganja in
- obdobje parodontalne medicine.

Prvo obdobje je bilo posvečeno vlogi zobnih oblog, parodontopatogenim mikroorganizmom in vnetnoimnskemu odgovoru organizma, drugo obdobje je obravnavalo dejavnike tveganja za parodontalno bolezen, kot so genetika, kajenje in debelost, tretje obdobje pa povezanost parodontalne bolezni s srčno-žilnimi boleznimi, boleznimi dihal, sladkorno boleznijo, prezgodnjim porodom in artritisom.

Ljubljanska šola parodontologije pod vodstvom prvega in dolgoletnega predstojnika Katedre za ustne bolezni in parodontologijo na Medicinski fakulteti, prof. dr. Lojzeta Brenčiča, je od vsega začetka holistično pristopala k povezanosti bolezni obzobnih tkiv z drugimi organi v telesu (Brenčič, 1966). Njegovi učenci nasledniki smo bili zato že od študentskih let pristaši povezanosti parodontalne bolezni in sistemskega zdravja. Pričujoči sestavek je kratek pregled domačih raziskav parodontalne medicine v zadnjih 30 letih.

Cisteinske proteinaze in proteinazni inhibitorji pri parodontalni bolezni

Med aktivnim in kroničnim vnetjem obzobnih tkiv pride do kopičenja levkocitov, monocitov in limfocitov. Poleg bakterij vse te celice sproščajo proteolitične encime v glavnem med procesom fagocitoze in apoptoze. Sproščanje lizosomskih cisteinskih proteinaz med vnetjem vodi do razgradnje proteinov matriksa in do kemotaktičnega privabljanja levkocitov (Lah in sod., 1993). Tako smo v homogenatih odvzetih vzorcev dlesni in v gingivalni tekočini našli povišane koncentracije katepsinov B, L in D na mestih z bolj napredovalo stopnjo parodontalne bolezni (Lah in sod., 1985; Lah in sod., 1986). Endogene inhibitorje cisteinskih proteinaz, ki zavirajo njihovo delovanje, delimo v tri

skupine: na stefine, cistatine in kininogene (Lah in sod., 1993). Vse te inhibitorje smo našli v vzorcih vnete dlesni (Babnik in sod., 1988). Porušeno proteolitično ravnotežje v vnetih obzobnih tkivih sta pokazali raziskavi, v katerih smo v vzorcih dlesni in gingivalne tekočine, odvzetih z mest z bolj napredovalo parodontalno boleznijo, našli večje koncentracije cistatina C in makroglobulina alfa 2 (Skalerič in sod., 1986; Skalerič in sod., 1989).

Vpliv parodontalne rane oziroma parodontalne vnetne obremenitve na organizem smo ugotavljali v raziskavah, v katerih smo dokazali, da porast proteinaz med napredovanjem vnetja v obzobnih tkivih pripelje do porasta koncentracije obeh glavnih proteinaznih inhibitorjev, makroglobulina alfa 2 in antitripsina alfa 1, v serumu pacientov s parodontalno boleznijo (Skalerič in sod., 1985; Skalerič in sod., 1987). Nadaljnji dokaz o vplivu parodontalne obremenitve na sistemski odgovor organizma je bila raziskava, v kateri nam je z nekirurškim zdravljenjem (luščenjem in glajenjem korenin) pacientom že dva tedna po posegu uspelo značilno znižati raven obeh proteinaznih inhibitorjev v serumu (Skalerič in Petelin, 1995).

Preoblikovalni rastni faktor beta pri kroničnem vnetju in parodontalni bolezni

Preoblikovalni rastni faktor beta (PRF- β) je polipeptid, ki sodeluje v embriogenezi, pri vnetju, pri regulaciji imunskega odgovora in celjenju ran (Sporn in Roberts, 1990). PRF- β so odkrili pri akutnih in kroničnih vnetnih stanjih, kjer pospešuje vnetni odziv, ker kemotaktično privlači nevtrofilce, monocite in limfocite, poveča izražanje integrina ter adhezijo levkocitov na endotelij in zunajcelični matriks (Wahl, 1992; Skalerič in Wahl, 1995). Nenadzorovano privabljanje in aktivacija levkocitov lahko vodita do kronične razgradnje tkiv. Raziskave so pokazale, da monociti sproščajo PRF- β , če so izpostavljeni bakterijskim lipopolisaharidom (McCartney-Francis in sod., 1990). Tako bakterija *Fusobacterium nucleatum*, ki je udeležena pri gingivitisu in parodontitisu, sproži povišano raven mRNA PRF- β in izločanje citokina iz monocitov (Wahl in sod., 1993). Prav tako so PRF- β našli v vneti dlesni pacientov s parodontalno boleznijo (Wahl in sod., 1991). V raziskavah smo pokazali, da je koncentracija PRF- β povišana v homogenatih dlesni in gingivalne tekočine, odvzetih z mest z višjo globino sondiranja (Ska-



lerič in sod., 1997) pri pacientih s parodontalno boleznijo. Med razvojem eksperimentalnega parodontitisa pri psih pasme beagle se koncentracija PRF- β v gingivalni tekočini viša do globine sondiranja 3 mm, pri višjih globinah sondiranja pa pade. Prav tako pade koncentracija PRF- β v serumu devet mesecev po začetku eksperimentalnega parodontitisa pri psih (Skalerič in sod., 1997). Opazovane razlike v koncentraciji PRF- β v gingivalni tekočini lahko pripišemo dejstvu, da je razvoj vnetja in razgradnje v obzobnih tkivih pri človeku običajno počasen, pri eksperimentalnem parodontitisu pri psih pa hiter. Padec PRF- β v serumu psov med razvojem eksperimentalnega parodontitisa pa kaže možnost, da akumulacija zobnih oblog lahko vpliva na sistemsko sproščanje PRF- β .

Vloga prostih radikalov pri kroničnem vnetju in parodontalni boleznini

Prosti radikali kisika so vključeni v patogenezo veliko bolezni (Slater, 1984; Halliwell, 1987). Polimorfonuklearni levkociti so med razvojem vnetja obzobnih tkiv izpostavljeni bakterijam. Fagocitoza je zaščitni proces, vendar povzroči tudi nenadzorovano izlitje reaktivnih vrst kisika v medcelični prostor in s tem poškodbo obzobnih tkiv (Weis, 1989; Chapple in Matthews, 2007). Poleg nevtrofilcev lahko ob stimulaciji z LPS in bakterijskimi produkti tudi gingivalni fibroblasti sproščajo superoksid in izražajo superoksidno dismutazo (Skalerič in sod., 2000).

Vlogo dušikovega oksida (NO) smo proučevali v dlesni in gingivalni tekočini pri sladkornih bolnikih s parodontalno boleznijo. Ugotovili smo, da koncentracija NO narašča v tekočini, odvzeti iz globljih obzobnih žepov, da pa količina parodontalno patogene bakterije *Prevotella intermedia* v žepih, globljih od 8 mm, pada. Rezultati kažejo na dvojno vlogo NO; na provnetno vlogo pri nastanku zmerne parodontitisa in na protivnetno delovanje NO v napredovali fazi bolezni (Skalerič in sod., 2006).

Vlogo kisikovih prostih radikalov in njihovih zaviralcev smo proučevali na modelu eksperimentalnega artritisa pri podganah (Skalerič in sod., 1991) in eksperimentalnega parodontitisa pri psih (Petelin in sod., 2000). Ugotovili smo, da lahko artritis zavremo z aplikacijo superoksidne dismutaze (SOD) in katalaze v sklep, pri parodon-

titisu pa z aplikacijo SOD in katalaze v subgingivalni prostor po luščenju in glajenju korenin dosežemo boljšo regeneracijo in obnovo kosti.

Sistemski odgovor organizma na povečano prisotnost kisikovih radikalov smo izmerili s totalno antioksidativno kapaciteto v gingivalni tekočini in serumu psov s parodontalno boleznijo (Pavlica in sod., 2004). Ugotovili smo, da ob večjem vnetju in razgradnji obzobnih tkiv totalna antioksidativna kapaciteta tako v gingivalni tekočini kot serumu pada.

Parodontalna vnetna obremenitev pri ljudeh s sladkorno boleznijo

Sladkorna bolezen je rastoča medicinska in socialno-ekonomska težava v svetu in Sloveniji. Diabetiki imajo večkrat vnetje in razgradnjo obzobnih tkiv ter večjo izgubo zob kot ljudje brez sladkorne bolezni. Prav tako vnetje obzobnih tkiv vpliva na slabo metabolno kontrolo pri diabetikih (Mealey in Ocampo, 2007). Tako govorimo o dvosmerni povezanosti med diabetesom in parodontalno boleznijo (Grossi in Genco, 1998).

Vdor mikroorganizmov in proinflammatoryh citokinov iz obzobnih tkiv povzroči nizko stopnjo sistemske vnetne obremenitve ter razvoj insulinske rezistence in intolerance za glukozo. Tako je vnetna parodontalna bolezen podobna stanju debelosti, saj adipozno tkivo sprošča adipokine, ki so proinflammatory mediatorji (Shoelson in sod., 2007). Pri diabetikih tipa 1 s slabo metabolno urejenostjo smo našli porast nekaterih parodontalno patogenih bakterij v subgingivalnem plaku (Bogataj in sod., 1995; Schara in sod., 2013).

Pri diabetikih je bilo narejenih veliko intervencijskih raziskav, katerih namen je bil ugotoviti, ali parodontalno zdravljenje oziroma zmanjšana parodontalna obremenitev pripelje do izboljšanja metabolne urejenosti diabetesa (Darre in sod., 2008; Janket in sod., 2005). Tako so raziskovalci ugotavljali, da samo natančno luščenje in glajenje korenin ne izboljšata metabolne urejenosti diabetikov (Aldridge in sod., 1995; Smith in sod., 1996), medtem ko higienska faza in sistemsko dajanje antibiotikov dosežeta znižanje glikiranega hemoglobina (Grossi in sod., 1997; O'Connell in sod., 2008). V domači raziskavi smo dosegli neznačilno znižanje glikiranega hemoglobina, če smo diabetikom v vse žepe, globlje od 5 mm, lokalno dovajali minociklin v mikrosferah (Arestin)



(Skalerič in sod., 2004). Značilno znižanje HbA1c pa smo dosegli pri diabetikih s parodontalno boleznijo, ko smo jim opravili popolno dezinfekcijo ustne votline (Schara in sod., 2006). Učinek te terapije je trajal tri mesece, nato pa se je HbA1c spet dvignil. Rezultati te raziskave kažejo, da bi morali diabetiki obiskati zobozdravnika ali ustnega higienika vsake 3–4 mesece in opraviti temeljito higiensko fazo parodontalnega zdravljenja.

Nova metoda za ocenjevanje velikosti parodontalne rane oziroma vnetne parodontalne obremenitve

Obzobni žepi predstavljajo subgingivalno vneto in ulcerirano površino, iz katere lahko različni zobozdravniški posegi, pa tudi čiščenje zob in žvečenje, sprožijo vdor bakterij in vnetnih mediatorjev v krvni obtok in dosežejo notranje organe (Van Dyke in Winkelhoff, 2013). Tako je parodontitis potencialen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, diabetes, bolezni dihal in prezgodnji porod (Madianos in sod., 2010).

Ker so v literaturi različne ocene o velikosti vnete in ulcerirane subgingivalne površine, od velikosti dlani do podlakti (Offenbacher in sod., 1998; Page, 1998), smo predlagali novo metodo (Skalerič, 2004). Metoda temelji na povprečnem obsegu zobnih vratov in globini sondiranja ter krvavitvi na sondiranje. Metodo smo preizkusili na psih in ugotovili, da večja parodontalna vnetna obremenitev predstavlja večjo verjetnost za prisotnost patoloških sprememb, najdenih na srcu, v jetrih in ledvicah pri avtopsiji živali (Pavlica in sod., 2008).

V raziskavi na ljudeh smo pri 238 Ljubljčanah, starih 35–85 let, izmerili, da povprečna subgingivalna površina znaša $13,11 \pm 6,35 \text{ cm}^2$, predel parodontalne vnetne obremenitve znaša $9,25 \pm 5,57 \text{ cm}^2$ in velikost ulcerirane površine (rane) $2,84 \pm 2,99 \text{ cm}^2$ (Skalerič in sod., 2012). Ugotovili smo tudi, da velikost parodontalne vnetne obremenitve značilno vpliva na raven C-reaktivnega proteina (CRP) v serumu preiskovancev (Skalerič in sod., 2012). CRP je pokazatelj sistemskega vnetnega odziva in dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni (Ridker in sod., 1997; Ridker, 2003). Tudi druge raziskave so pokazale, da je CRP povišan pri pacientih s parodontalno boleznijo (Paraskevas in sod., 2008), vendar naša metoda edina dvo-razsežno oceni velikost parodontalne vnetne obremenitve. V nadaljnjih raziskavah nameravamo

ugotoviti, ali parodontalno zdravljenje zmanjša parodontalno obremenitev in raven CRP v serumu preiskovancev.

Reference

- Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A., Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 271–75.
- Babnik J, Čurin V, Lah T, Turk V, Skalerič U. Cysteine proteinase inhibitors in human inflamed gingiva. *Biol Chem Hoppe, Seyler* 1988; Suppl 369: 271–6.
- Bogataj L, Pečnik SL, Medvešček M, Skalerič U. Bakterije v zobnih oblogah pri preiskovancih s sladkorno boleznijo. *Zobozdrav Vestn* 1995; 50: 145–48.
- Brenčič L. Marginalne parodontopatije in parodontoza, Medicinska fakulteta, Ljubljana 1966.
- Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000, 2007; 43: 160–232.
- Darre L., Vergnes JN, Gordy P, Sixou, M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34: 497–506.
- Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB Journal* 1987; 1: 358–64.
- Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3: 51–61.
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro, T, Robertson, DC, Ho, AW, Dunford, RG, Genco, RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68: 713–9.
- Hugoson A, Sjodin B., Norderyd, O. Trends over 30 years, 1973–2003, in the prevalence and severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 405–14.
- Janket SJ, Wightman A, Baird, AE, Van Dyke, TE, Jones, JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005; 84: 1154–9.
- Lah T Skalerič U, Babnik J, Turk V. Cathepsin D, L and B in human inflamed gingiva. *J Periodont Res* 1985; 20: 458–66.
- Lah T, Babnik J, Schiffmann E, Turk V, Skalerič U. Cysteine proteinases and inhibitors in inflammation: their role in periodontal disease. *J Periodontol* 1993; 64 Suppl. 485–91.
- Lah T, Skalerič U, Babnik J, Turk V. Detection of cathepsin L-like proteinase and cathepsin D in gingival fluid. *J Periodont Res* 1986; 21: 504–9.
- Madianos PN., Bobetsis YA., Van Dyke T. Infection and Inflammation in: Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide. (Editors: R.J. Genco and R.C. Williams), PAC Inc Yardly ZDA 2010: 24–41.
- McCartney-Francis, N., Mizel D., Wong, H. Wahl, L. TGF-beta regulates production of growth factors and TGF-beta by human peripheral blood monocytes. *Growth Factors* 1990; 4: 27–35.
- Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000, 2007; 44: 127–53.



- O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol* 2008; 79: 774–83.
- Offenbacher S, Beck JD, Lieff S, Slade G. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J Dent Educ* 1998; 62: 852–8.
- Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3: 108–20.
- Pavlica Z, Petelin M, Nemec A, Eržen D, Skalerič U. Measurement of total antioxidant capacity in gingival crevicular fluid and serum in dogs with periodontal disease. *AJVR* 2004; 65: 1–5.
- Pavlica Z, Petelin M, Juntos P, Eržen D, Crossley DA, Skalerič U. Periodontal disease burden and pathological changes in organs of dogs. *J Vet Dent* 2008; 25: 97–104.
- 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.
- Petelin M, Pavlica Z, Ivanuša T, Šentjurc M, Skalerič U. Local delivery of liposome encapsulated SOD and catalase suppress periodontal inflammation in beagle dogs. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 918–25.
- Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J., Tracy R. P. Hennekens, C. H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
- Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–9.
- Schara R, Medvešček M, Skalerič U. Periodontal disease and diabetes metabolic control. A full-mouth disinfection approach. *J Inter Acad Periodontol* 2006; 8: 61–6.
- Schara R, Skalerič E, Seme K, Skalerič U. Prevalence of periodontal pathogens and metabolic control of type 1 diabetes patients. *J Inter Acad Periodontol* 2013; 15: 48–53.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169–80.
- Skalerič E. Raven nekaterih kazalcev vnetja in inflamatornih citokinov v serumu bolnikov s parodontalno boleznijo. *Med razgl*, 2004; 43: 1–17.
- Skalerič E, Petelin M, Kovač - Kavčič M, Skalerič U. Potrebe po parodontalnem zdravljenju pri prebivalcih Ljubljane 20 let po prvem pregledu. *Zobozdrav Vestn* 2008; 63: 63–6.
- Skalerič U, Zajšek P, Cvetko E, Lah T, Babnik J. Alpha-2 macroglobulin in gingival fluid: correlation with alveolar bone loss in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 833–36.
- Skalerič U, Zajšek P, Cvetko E, Lah T, Turk V, Zalokar V. Alpha-2 macroglobulin in the sera of the patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 403–6.
- Skalerič U, Babnik J, Čurin V, Lah T, Turk V. Immunochemical Quantitation of cysteine proteinase inhibitor, cystatin C in human inflamed gingiva. *Archs Oral Biol* 1989; 34: 301–5.
- Skalerič E, Petelin M, Gašpirc B, Skalerič U. Periodontal inflammatory burden correlates with C-reactive protein serum level. *Acta Odont Scand* 2012; 70: 520–8.
- Skalerič U, Allen JB, Smith P, Mergenhagen SE, Wahl SM. Inhibitors of reactive oxygen intermediates suppress bacterial cell wall-induced arthritis. *J Immunol* 1991; 147: 2559–64.
- Skalerič U, Wahl SM. TGF- β in oral inflammation. *Dtsch Zahnartztl Z* 1995; 50: 366–7.
- Skalerič U, Manthey CM, Mergenhagen SE, Gašpirc B, Wahl SM. Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 130–5.
- Skalerič U, Schara R, Medvešček M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J. Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Inter Acad Periodontol*: 2004; 6/4 (Suppl): 160–5.
- Skalerič U, Gašpirc B, McCartney-Francis N, Mašera A, Wahl SM. Proinflammatory and antimicrobial nitric oxide in gingival fluid of diabetic patients with periodontal disease. *Infect Immun* 2006; 74: 7010–3.
- Skalerič U, Petelin M. Vpliv luščenja in glajenja korenin na raven proteaznih inhibitorjev v serumu pacientov z vnetjem obzobnih tkiv. *Zobozdrav Vestn* 1995; 50: 135–8.
- Skalerič U, Zajšek P, Cvetko E, Zalokar V. Raven proteaznega inhibitorja alfa-1 antitripsina v serumu oseb z različno stopnjo vnetja obzobnih tkiv. *Zobozdrav Vestn* 1985; 40: 71–4.
- Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1–15.
- Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996; 67: 794–802.
- Sporn MB, Roberts AB. The transforming growth factor-betas: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 593: 1–6.
- Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013; 40: S1–7.
- Wahl SM, Costa GL, Mizel DC, Allen JB, Skalerič U, Mangan DF. Role of TGF- β in the pathophysiology of chronic inflammation. *J Periodontol* 1993; 64 Suppl: 450–5.
- Wahl SM. Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 1992; 12: 61–74.
- Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365–76.

Akad. prof. dr. Uroš Skalerič; asist. dr. Eva Skalerič; Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

