

Гингивална течност у дијагностиковању пародонтопатије и системских болести

Саша Чакић

Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Стоматолошки факултет,
Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Гингивална течност (ГТ) је течност која се налази у физиолошком (гингивални сулкус) или у патолошком простору између десни и зуба (гингивални џеп или пародонтални џеп). Она може да буде трансудат серума или инфламаторни ексудат. Елементи ГТ потичу из серума, епитела и везивног ткива гингиве, као и из инфламаторних ћелија и бактерија које се налазе у том простору и околним ткивима. Прикупљање и анализа ГТ је неинвазивна метода процене одговора особе оболеле од пародонтопатије. Ове анализе се углавном односе на показатеље запаљења, као што су простагландин Е2, еластаза неутрофила и бета-глукуронидаза, или на показатељ некрозе ћелија, аспартат-аминотрансферазу. Осим тога, анализа показатеља запаљења у ГТ могла би да помогне у разјашњењу начина на који неке системске болести (нпр. *diabetes mellitus*) мењају клиничку слику пародонтопатије с једне стране, и како запаљење пародонцијума, тј. пародонтопатија, може да утиче на развој неких системских болести (кардиоваскуларних, цереброваскуларних) са друге. Важни чиниоци који утичу на резултате анализа ГТ су не само методе тих анализа, већ и методе прикупљања ГТ. Практични разлози упућују и на анализу неких састојака у пљувачки који потичу од ГТ због њеног једноставнијег сакупљања.

Кључне речи: гингивална течност; дијагноза; пародонтопатија

УВОД

Развој многих хроничних болести, као што су реуматоидни артритис, Кронава болест и пародонтопатије, зависе од великог броја фактора (генетских и фактора околине), биолошког пута развоја болести и животног доба у којем болест наступа. Превенција наведених болести на свим нивоима зависи посебно од правовременог постављања њихове дијагнозе. У свим гранама медицине се трага за сврсисходним дијагностичким показатељима. Идеални дијагностички показатељ би, пре свега, требало да укаже на заступљеност болести пре него што дође до значајних клиничких оштећења. Такав показатељ би такође требало да се одликује високом специфичношћу и осетљивошћу, те да буде једноставан за примену у клиничком окружењу или у кућним условима.

Гингивална течност (ГТ) је трансудат серума или, чешће, инфламаторни ексудат који се налази у физиолошком (гингивални сулкус) или у патолошком простору између десни и зуба (гингивални џеп или пародонтални џеп). Састојци ГТ потичу како од домаћина, тако и од микроорганизама супрагингивалног и субгингивалног денталног плака (биофилма). Састојци који потичу од самог домаћина обухватају молекуле из крви, састојке који воде порекло од ткива пародонцијума (гингива, алвеоларна кост, цемент корена зуба и периодонцијум) и из ћелија инфламаторног и имуног одговора инфилтрисаних у пародонтална ткива. Важни састојци ГТ су показатељи запаљења, укључујући ензиме и цитокине. У ГТ могу да се уоче и производи разградње ткива [1].

ГИНГИВАЛНА ТЕЧНОСТ

Потенцијална дијагностичка вредност ГТ и њена динамична природа се описују још од друге половине двадесетог века. У касним педесетим годинама прошлог века Брил (*Brill*) и Бјорн (*Björn*) [2] су показали да филтер-папир постављен у гингивални сулкус експерименталних животиња може да се обоји бојом која је убризгана у системски крвоток. Егелберг (*Egelberg*) [3] је уочио да након излагања гингиве дејству хистамина долази до повећања пермеабилност њених крвних судова и последичног нагомилавања течности у простору између зуба и десни.

Препознавање ензима и других индикатора одговора домаћина у ГТ је започета у студијама седамдесетих година прошлог века [4, 5]. Два момента су довела до пуног развоја сложених изучавања ГТ: када су лонгитудиналне клиничке студије показале да су периоди егзацербације пародонтопатије релативно кратки, али да се током њих одвија значајно оштећење ткива пародонцијума [6], и када је указано на значај одговора домаћина у патогенези пародонтопатије [7]. Логичан наставак наведених студија је био у смеру изналажења дијагностичких тестова за откривање активних фаза пародонтопатије који би били применљиви у самој стоматолошкој ординацији. Пре него што се такве дијагностичке методе развију и усаврше, потребно је да се размотре неки методолошки приступи.

ГТ може да се прикупља микропипетама, посебним апаратима и помоћу фабрички исечених трака филтер-папира од метилцелулозе, које се по-

стављају у гингивални сулкус, гингивални или пародонтални џеп. Последња наведена метода је потенцијално најшире прихваћена неинвазивна метода за испитивање одговора домаћина током пародонтопатије. Међутим, метода прикупљања ГТ помоћу филтер-папира захтева доста времена и велику прецизност при раду: при постављању, филтер-папир не сме да се контактира пљувачком, крвљу, супрагингивалним или субгингивалним плаком (биофилмом) [8]. Важно питање је и оно које се односи на стандардизацију вредности појединих показатеља одговора домаћина препознатих у ГТ. Оно је повезано с питањем расположиве запремине ГТ. За разлику од анализе серума, где је узорак за анализу само мали део укупне запремине течности чији се састав испитује, при узимању узорка ГТ обично се узима целокупна запремина течности с одређеног места, која је врло различита не само између појединих зуба, већ и између појединих места на истом зубу. Зато је Ламстер (*Lamster*) [9] развио методу којом се стандардизује време прикупљања ГТ помоћу филтер-папира (30 секунди) и добијају подаци о односу укупне количине и укупне активности узорка прикупљеном у одређеном временском периоду.

АНАЛИЗА ГИНГИВАЛНЕ ТЕЧНОСТИ ТОКОМ ПАРОДОНТОПАТИЈЕ

Запремина ГТ на одређеном месту може да буде директно повезана са запаљењем ткива (укључујући пропустљивост крвних судова и природу инфламаторног инфилтрата), као и са пропустљивошћу и постојањем улцерација на епителу гингивалног, односно пародонталног џепа. Тако се на местима на којима је клиничким прегледом дијагностиковано запаљење средњег или високог интензитета могу открити веће количине ГТ него на местима где је интензитет упале мањи. Ипак, ниједна студија није показала да је повећана запремина ГТ у вези с повећаним ризиком за наступање егзацербације пародонтопатије [10].

Упоредо са доношењем закључка о томе да сами клинички показатељи нису поуздани у доношењу прогнозе болести, напори истраживача су усмерени ка развоју поузданог и клинички применљивог дијагностичког теста којим би се одредио ризик од настанка егзацербације пародонтопатије. Као потенцијални дијагностички показатељи напредовања пародонтопатије описано је и процењено више од 65 састојака ГТ [11]. Наведени показатељи могу се сврстати у три групе: ензими који потичу од домаћина и њихови инхибитори, инфламаторни медијатори и модификатори одговора домаћина, те производи разградње ткива [12].

Лос (*Loos*) и Тјоа (*Tjoa*) [13] су дали преглед потенцијалних дијагностичких показатеља пародонтопатије у ГТ. Он, између осталог, обухвата алкалну фосфатазу (АФ), бета-глукуронидазу (βG), катепсин Б (КБ), колагеназу 2 (матриксна металопроотеиназа – *MMP-8*), гелатиназу (*MMP-9*), дипептил-пептидазу (*DPP II* и *III*) и еластазу [13]. Преминација ензима удружених са разградњом ткива јасно указује на значај запа-

љењског одговора у патогенези пародонтопатије, као и на потребу да се њима да посебан значај током налажења дијагностичких тестова који би били на располагању на тржишту.

Алкална фосфатаза (АФ) је гликопротеински ензим везан за мембрану. У алкалној средини она хидролизује монофосфатне естарске везе и тако повећава локалну концентрацију јона фосфора. АФ је значајна у хомеостази периодонцијума, цемента и алвеоларне кости. АФ стварају бројне ћелије, као што су фибробласти, остеобласти и остеокласти, али су њен главни избор у ГТ полиморфонуклеарни леукоцити (ПМН). Иако није уочена значајна разлика између вредности АФ у ГТ током експерименталног гингивитиса и стања здравља десни, лонгитудинална студија је показала да клинички уочљивом губитку припојног епитела претходе повишене вредности АФ, као и да је укупна вредност АФ у ГТ била значајно већа на местима активног разарања пародонцијума [14].

Матриксна металопроотеиназа (*MMP-8*) је колагенолитички ензим који може да се нађе у многим ћелијама, али се ПМН сматрају главним извором овог ензима у ГТ. У лонгитудиналној студији која је обухватала испитанике са гингивитисом и оне с пародонтопатијом у фази ремисије и у фази егзацербације, највећа активност *MMP-8* је забележена код испитаника са пародонтопатијом у фази егзацербације ове болести [15]. Дијагностичку вредност *MMP-8* у ГТ потврђује и студија у коју су били укључени пацијенти оболели од пародонтопатије током лечења [16]. На значај каскада *MMP* у патогенези пародонтопатије упућују и резултати студије у којој је утврђено да *MMP-3*, који стварају активирани фибробласти гингиве, активира *pro-MMP-8* и *pro-MMP-9*, који потичу од ПМН [17].

Катепсин Б (КБ) је цистеин-протеаза, коју у ГТ стварају макрофаги. Иако је установљено да је количина ГТ особа оболелих од хроничног гингивитиса и особа које пате од пародонтопатије била слична, истовремено је уочено да је ниво КБ био значајно већи код оболелих од пародонтопатије. Анализа КБ у ГТ би такође могла да буде оправдана у оцени резултата лечења пародонтопатије, јер је показано да постоји значајна повезаност вредности овог ензима у ГТ и клиничких параметара пре и после лечења [18].

Дипептил-пептидаза (*DPP*) су група лизозомних ензима. *DPP II* се налази у макрофагима и фибробластима, а *DPP IV*, поред наведених ћелија, и у *CD4* и *CD8* лимфоцитима. Иако *DPP* могу да имају колагенолитичку активност, њихова главна функција је вероватно у активацији проформи ензима, цитокина, других имуних медијатора. Ели (*Eley*) и Кокс (*Cox*) [19] сматрају да би анализа *DPP II* и *DPP IV* у ГТ могла да буде корисна у одређивању места високог ризика за напредовање пародонтопатије, јер су уочили значајну повезаност наведених анализа с променама нивоа припојног епитела.

Еластаза је снажан протеолитички ензим који потиче од лизозома ПМН, а у мањој мери и од макрофага (еластаза-макрофага или *MMP-12*). Овај ензим је укључен у деградацију компоненти микроорганизама са фагоцитозом или без ње; у ванћелијском окру-

жењу он може да разара компоненте унутарћелијског матрикса домаћина, као што су еластин, фибронектин и колаген. Ниво еластазе у ГТ значајно се повећава с настанком експерименталног гингивитиса, а врати се на претходне вредности убрзо по примени адекватне оралне хигијене. Такође је уочена директна пропорционална повезаност вредности еластазе у ГТ и нивоа припојног епитела [20].

Бета-глукуронидаза (βG) је лизозомни ензим који разграђује протеогликане и основну међућелијску супстанцу. У мултицентричној лонгитудиналној студији Ламстера (*Lamster*) и сарадника [21] уочено је да је повећање нивоа βG у ГТ праћено повећањем дубине пародонталних џепова и нивоа припојног епитела. Иако је у студији анализирана укупна βG у ГТ испитиваног пацијента, а не на одређеном месту у дентицији, аутори добијени резултат сматрају вредним, јер ова анализа одражава интензитет акутног запаљењског одговора током пародонтопатије [21].

Аспартат-аминотрансфераза (*AST*) је ензим цитоплазме чија заступљеност у биолошким течностима указује на оштећење ткива и некрозу ћелије. У већим количинама може да се нађе у црвеним крвним зрнцима, јетри, миокарду и скелетној мускулатури. Чамберс (*Chambers*) и сарадници [22] су забележили да током експерименталне пародонтопатије долази до повећања укупног нивоа *AST* у ГТ, али и да на локалитету у дентицији где се повећава ниво припојног епитела долази до пораста нивоа *AST* у ГТ узетој са тог места.

Простагландин Е2 (*PGE2*) је производ метаболизма арахидонске киселине и важан проинфламаторни медијатор. Ослобађа се из мембрана различитих ћелија активношћу ензима циклооксигеназе. Међу бројним функцијама *PGE2* истичу се хемотакса инфламаторних ћелија, индукција ослобађања колагеназе, вазодилатација и активација остеокласта. Све наведене функције, било директно или индиректно, доводе до оштећења пародонталних ткива. *PGE2* у запаљеном ткиву такође доводи до смањења прага надражаја за бол. Постојање *PGE2* у ГТ је доказано средином седамдесетих година двадесетог века [5]. Доказано је и да постоји значајна разлика између концентрације *PGE2* у ГТ особа оболелих од гингивитиса у односу на оне оболеле од пародонтопатије, као и значајна повезаност између концентрације *PGE2* у ГТ и нивоа припојног епитела [23].

Осим наведених дијагностичких показатеља у ГТ, сматра се да и проинфламаторни цитокини, а посебно интерлеукин 1β (*IL-1\beta*), имају важну улогу у патогенези пародонтопатије. Установљена је директна веза између гингивалног индекса и дубине гингивалног, односно пародонталног џепа, с једне стране, и нивоа *IL-1\beta* како у ГТ, тако и у самом ткиву гингиве, са друге. У истраживању у којем је процењиван ниво *IL-1\beta* у ГТ после обраде пародонталног џепа испитаника сврстаних у неколико група у зависности од обима оштећења пародонталних ткива уочене су мање вредности *IL-1\beta* у ГТ у плитким пародонталним џеповима особа с почетном пародонтопатијом у односу на још плиће пародонталне џепове особа с тешким облицима пародонтопатије. Овакав налаз наводи на размишљање да

је експресија *IL-1\beta* у ГТ под генетским утицајем, а не само резултат локалних клиничких параметара [24].

У студијама на експерименталним животињама су испитивани и производи разградње ткива током пародонтопатије, као што су гликозаминогликани (*GAG*). Шибутани (*Shibutani*) и сарадници [25] су показали да са напредовањем оштећења пародонталних ткива долази до повећања концентрације *GAG* у ГТ.

У периимплантној течности, која се налази у простору између ендоосеалног имплантата и гингиве, испитивани су инфламаторни медијатори који су испитивани и у ГТ, као што су еластаза, АФ, макроглобулин $\alpha 2$ и други [26]. Међутим, нема података о повезаности одређених показатеља са губитком алвеоларне кости око имплантата, односно са губитком самог имплантата.

Иако резултати наведених истраживања указују на то да би испитивани параметри у ГТ могли да послуже у дијагностичком поступку, постоје значајна ограничења у томе, као што су компликованост узимања узорак (прикупљање узорак филтер-папиром) и непоузданост препознавања места у дентицији која су најризичнија за напредовање пародонтопатије [8].

ГИНГИВАЛНА ТЕЧНОСТ И СИСТЕМСКА СТАЊА И БОЛЕСТИ

Пародонтална медицина је посебна област медицине, односно стоматологије која се бави повезаношћу пародонтопатија и одређених системских болести и стања, као што су: атеросклероза, дијабетес мелитус (ДМ), панкреатитис, превремени порођај, неке хроничне болести плућа и друго. ГТ може да се испитује и ради разјашњавања начина на које системске болести и стања могу да утичу на напредовање пародонтопатије, а вероватно и како пародонтопатија утиче на напредовање неких системских болести. Осим тога, вршене су и анализе ГТ ради препознавања специфичних показатеља неких системских болести у усној дупљи.

У последњих неколико деценија јасно је дефинисан значај ДМ као фактора ризика за напредовање пародонтопатије, између осталог и захваљујући резултатима студија медијатора у ГТ особа оболелих од ДМ. У ГТ особа које пате од ДМ тип 1 установљене су значајно веће вредности *PGE2* и *IL-1\beta* него код системски здравих особа (без обзира на стање пародонцијума), што указује на повишен системски запаљењски одговор код ових болесника [27]. У ГТ особа оболелих од ДМ тип 2 и споронапредујуће пародонтопатије забележене су веће вредности *IL-6* него код здравих особа [28]. Иако је код болесника са ДМ утврђена значајна повезаност нивоа еластазе у ГТ и клиничких показатеља стања оболелог пародонцијума, није уочена повезаност *HbA1c* с клиничким показатељима пародонталног статуса, ни с нивоима еластазе у ГТ [29]. Енгебретсон (*Engelbretson*) и сарадници [30] су забележили повишене вредности *IL-1\beta* у ГТ особа с лошом гликорегулацијом, што указује на повезаност лоше контролисаног ДМ и тежине пародонталног оштећења. Како је ранијим истраживањима већ било указано на уло-

гу *MMP* у напредовању пародонтопатије, то је навело истраживаче да испитају улогу ових ензима код особа оболелих од ДМ. Фински истраживачи [31] су утврдили да је укупна колагенолитичка активност у ГТ особа оболелих од пародонтопатије била већа код испитаника који су имали и лоше регулисани ДМ тип 1, него код оних који нису патили од ове системске болести.

Пушење дувана се сматра важним фактором ризика за развој пародонтопатије. Пошто је доказано да је микробна флора денталног плака (биофилма) пушача слична оној код непушача, истраживања су усмерена на испитивање одговора домаћина код пушача. Забележено је да је микроциркулација у гингиви, оцењена на основу запремине ГТ и протока крви кроз гингиву, била смањена код пушача, а с престанком пушења се изједначила с оном код непушача [32]. Многи радови указују на то да пушење дувана утиче и на цитокине у ГТ. Код пушача с експерименталним гингивитисом су установљене веће вредности *IL-8*, а мање вредности *IL-4*, него код непушача с експерименталним гингивитисом, док је код пацијената с агресивном пародонтопатијом ниво *IL-6* у ГТ био виши код пушача него непушача [33]. Ниво трансформишућег фактора раста $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) у ГТ је био виши код пушача него код непушача пре примене почетне терапије пародонтопатије, док та разлика на контролном прегледу није била значајна [34]. Насупрот томе, концентрација *IL-1 α* у ГТ била је мања код пушача него непушача [35].

Повезаност цереброваскуларних и кардиоваскуларних болести и пародонтопатије је област за коју се истраживачи посебно занимају. Бак (*Bäck*) и сарадници [36] су испитивали концентрацију леукотријена у ГТ особа с атеросклерозом. Пошто су у ГТ особа оболелих од пародонтопатије установили повишене вредности леукотријена Б4, а код испитаника с атеросклерозом, како оних с пародонтопатијом, тако и оних без ње, повишене вредности цистеинил-леукотријена, аутори су претпоставили да би цистеинил-леукотријени у ГТ могли да буду важан показатељ постојања повећаног ризика од развоја атеросклерозе удружене с пародонтопатијом.

У ГТ *HIV*-позитивних особа оболелих од пародонтопатије утврђене су повишене вредности *IgG*, *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* , а смањене вредности βG у односу на особе оболеле од пародонтопатије који нису били инфицирани овим вирусом [37, 38]. Овакви налази указују на значај цитокина у патогенези пародонтопатије код *HIV*-позитивних особа. Код особа инфицираних с *HIV*, за разлику од системски здравих особа, није уочена повезаност активности ПМН у ГТ и клиничких параметара постојеће пародонтопатије, што би могло да се означи као локално испољавање поремећаја имунолошке регулације код *HIV*-позитивних особа [39].

ПОКАЗАТЕЉИ СИСТЕМСКИХ БОЛЕСТИ У ГИНГИВАЛНОЈ ТЕЧНОСТИ

Сузуки (*Suzuki*) и сарадници [40] су утврдили заступљеност *HIV* у леукоцитима који се налазе у ГТ. То

значи да би ове ћелије могле да буду извор инфекције с *HIV* у усној дупљи.

Испитивана је и заступљеност вируса хепатитиса *B* (*HBV*) и *C* (*HCV*) у ГТ. Бен-Арије (*Ben-Aryeh*) и сарадници [41] су забележили површински антиген *HBV* (*HbsAg*) у 90% узорак ГТ и укупне пљувачке серопозитивних особа, упућујући на закључак да је ГТ извор *HbsAg* у пљувачки. Анти-*HCV* антитела су нађена у ГТ особа позитивних на *HCV*, што још једном показује да значајан део ГТ потиче из серума. С друге стране, анализом *HCV* РНК је уочена њена већа концентрација у ГТ него у пљувачки [42]. Ови налази упућују на закључак да је ГТ значајан извор вируса хепатитиса у пљувачки.

ОТКРИВАЊЕ МЕДИЈАТОРА ГИНГИВАЛНЕ ТЕЧНОСТИ У ПЉУВАЧКИ

Укупна (мешовита) пљувачка је комбинација оралних течности која води порекло од секрета великих и малих пљувачних жлезда, бронхијалног и назалног секрета, деривата серума и крви из повреда у усној дупљи (пре свега оних микроскопске величине), бактерија и њихових производа, вируса, гљивица, дескваминираних епителних ћелија, хране, ћелијских компоненти и ГТ [8]. Састојци пљувачке који потичу из ГТ су анализирани у оквиру развоја теста за постављање дијагнозе пародонтопатије.

Као што је већ поменуто, анализа ГТ сакупљене с појединих зуба, односно одређених места даје потенцијалне дијагностичке информације за одређена места и одређене зубе. Међутим, сакупљање оваквих узорака је технички компликовано и захтева значајно време за извођење. С друге стране, иако пародонтална зарања нису униформна у целој дентицији, епидемиолошким анализама је уочено да постоје обрасци по којима зуби бивају захваћени пародонтопатијом, па већина пацијената оболелих од пародонтопатије може да се уклопи у неки од постојећих образаца [43, 44]. Имајући у виду претходно наведено, као и то да се ГТ излива у пљувачку, анализа медијатора у укупној пљувачки би могла да послужи као основа за развој једноставних тестова за постављање дијагнозе пародонтопатије у целој дентицији испитиване јединке. Анализа пљувачке је с практичног становишта прихватљивија него анализа ГТ, јер је њено прикупљање потпуно неинвазивно, не захтева посебну опрему ни обученост, а и одузима мање времена.

Као пример може да послужи анализа βG у пљувачки. У лонгитудиналним студијама је показано да ниво βG у ГТ може да укаже на повећан ризик за настанак пародонтопатије, која се дефинише као повећање нивоа припојног епитела, односно дубине пародонталног џепа на бројним местима [21]. Зато је анализиран ниво βG у пљувачки у односу на пародонталне параметре. Забележена је значајна позитивна корелација између нивоа βG и средњих вредности дубине пародонталних џепова, гингивалног индекса и броја места на којима је дубина била 5 *mm* или већа.

Логистичком регресионом анализом је добијена вероватноћа за постојање пародонтопатије особа с повишеним вредностима βG била 3,77 (поређења ради, ова вероватноћа је 3,15, и 2,29 код пушача и бивших пушача). Наведени резултати показују да су повећане вредности βG у плувачки одраз њених вредности у ГТ, иначе повезаних с повећаним ризиком за настајак и напредовање пародонтопатије, и да зато могу да се користе у дијагностиковању и праћењу развоја пародонтопатије [45].

ЛИТЕРАТУРА

- Čakić S. Imunološke osobenosti pljuvačke gingivalne tečnosti i seruma obolelih od parodontopatije [doktorska disertacija]. Beograd: Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
- Brill NB, Björn H. Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontol Scand.* 1959; 17:11-21.
- Egelberg J. Permeability of the dentogingival blood vessels. IV. Effect of histamine on vessels in clinically healthy and chronically inflamed gingivae. *J Periodont Res.* 1966; 1:297-302.
- Attstrom R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodontol Res.* 1970; 5:48-55.
- Goodson JM, Dewhirst EF, Brunetti A. Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. *Prostaglandins.* 1974; 6:81-5.
- Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984; 11:21-32.
- Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res.* 1984; 63:441-51.
- Čakić S. Lokalni i sistemski imunološki odgovor obolelih od parodontopatije. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003. p.8-14.
- Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol.* 1997; 2:123-37.
- Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tözüm TF, Etikan I, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci.* 2000; 42:231-8.
- Čakić S. Karcinoembrionalni antigen i lokusi koji reaguju sa konkanavalinom A u tkivu gingive obolelih od parodontopatije. *Stom Glas S.* 1998; 45:103-5.
- Čakić S, Zelić O, Sofronić Lj. Izotipovi imunoglobulina u pljuvački, gingivalnoj tečnosti mi serumu obolelih od parodontopatije: povezanost sa kliničkim pokazateljima stanja parodontocijuma. *Stom Glas S.* 1998; 45:191-5.
- Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontology 2000.* 2005; 39:53-72.
- Nakashima K, Giannopoulou C, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B, et al. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol.* 1996; 23:832-8.
- Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontol Res.* 1995; 30:23-33.
- Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontol Res.* 2003; 38:400-4.
- Beklen A, Tüter G, Sorsa T, Hanemaaijer R, Virtanen I, Tervahartala T, et al. Gingival tissue and crevicular fluid co-operation in adult periodontitis. *J Dent Res.* 2006; 85:59-63.
- Chen HY, Cox WS, Eley BM. Cathepsin B, alpha2-macroglobulin and cystatin levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontal patients. *J Clin Periodontol.* 1998; 25:34-41.
- Eley BM, Cox SV. Correlation between gingival crevicular fluid dipeptidyl peptidase II and IV activity and periodontal attachment loss. A 2 year longitudinal study in chronic periodontitis patients. *Oral Dis.* 1995; 1:201-13.
- Bader HI, Boyd RL. Long-term monitoring of adult periodontitis patients in supportive periodontal therapy: correlation of gingival crevicular fluid proteases with probing attachment loss. *J Clin Periodontol.* 1999; 26:99-105.
- Lamster IB, Holmes LG, Gross KB, Oshrain RL, Cohen DW, Rose LF, et al. The relationship of beta-glucuronidase activity in crevicular fluid to probing attachment loss in patients with adult periodontitis. Findings from a multicenter study. *J Clin Periodontol.* 1995; 22:36-44.
- Chambers DA, Imrey PB, Cohen RL, Crawford JM, Alves ME, McSwiggin TA. A longitudinal study of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodontol Res.* 1991; 26:65-74.
- Offenbacher SB, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontol Res.* 1986; 21:101-12.
- Engelbreton SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1 beta profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2002; 29:48-53.
- Shibutani T, Nishino W, Shiraki M, Iwayama Y. Elisa detection of glycosaminoglycan (GAG)-linked proteoglycans in gingival crevicular fluid. *J Periodontol Res.* 1993; 28:17-20.
- Plagnat D, Giannopoulou C, Carrel A, Bernard JP, Mombelli A, Belsler UC. Elastase, alpha2-macroglobulin and alkaline phosphatase in crevicular fluid from implants with and without periimplantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13:227-33.
- Salvi DE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997; 68:127-35.
- Kurtiş B, Develioğlu H, Taner IL, Baloş K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci.* 1990; 41:163-7.
- Alpagot T, Silverman S, Lundergan W, Bell C, Chambers DW. Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J Periodontol Res.* 2001; 36:169-74.
- Engelbreton SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004; 75:1203-8.
- Safkan-Seppälä B, Sorsa T, Tervahartala T, Beklen A, Kontinen YT. Collagenases in gingival crevicular fluid in type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2006; 77:189-94.
- Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2004; 31:267-72.
- Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VG, Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *J Clin Periodontol.* 2004; 31:894-902.
- Stein SH, Green BE, Scarbecz M. Augmented transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid of smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004; 75:1619-26.
- Petropoulos GI, McKay IJ, Hughes FJ. The association between neutrophil numbers and interleukin-1alpha concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2004; 31:390-5.

ЗАКЉУЧАК

Студије ГТ су дале допринос разумевању значаја одговора домаћина у етиопатогенези пародонтопатије, као и у разумевању повезаности пародонтопатије и неких системских болести. Међутим, сакупљање плувачке, у којој се, поред осталих састојака, налазе и они из ГТ целе дентиције, једноставније је и брже, па је потенцијално прихватљивије за примену у свакодневној стоматолошкој пракси на свим нивоима превенције пародонтопатије, као и у пародонталној медицини.

36. Bäck M, Airila-Månsson S, Jogestrand T, Söder B, Söder PO. Increased leukotriene concentrations in gingival crevicular fluid from subjects with periodontal disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007; 193(2):389-94.
37. Grbic JT, Lamster IB, Mitchell-Lewis D. Inflammatory and immune mediators in crevicular fluid from HIV-infected injecting drug users. *J Periodontol*. 1997; 68:249-55.
38. Čakić S, Janković Lj. Stanje oralne sluznice i parodonticijuma u infekcijama humanim virusom imunodeficijencije. *Srp Arh Celok Lek*. 1995; 123(7-8):174-6.
39. Lamster IB, Grbic JT, Bucklan RS, Mitchell-Lewis D, Reynolds HS, Zambon JJ. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. *Oral Dis*. 1997; 3(Suppl 1):S141-8.
40. Suzuki T, Tai H, Yoshie H, Jeannel D, Fournier S, Dupont B, et al. Characterization of HIV-related periodontitis in AIDS patients: HIV-infected macrophage exudate in gingival crevicular fluid as a hallmark of distinctive etiology. *Clin Exp Immunol*. 1997; 108:254-9.
41. Ben-Aryeh H, Ur I, Ben-Porath E. The relationship between antigenaemia and excretion of hepatitis B surface antigen in human whole saliva and in gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol*. 1985; 30:97-9.
42. Suzuki T, Omata K, Satoh T, Miyasaka T, Arai C, Maeda M, et al. Quantitative detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in saliva and gingival crevicular fluid of HCV-infected patients. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:4413-7.
43. Sreebny LM. Salivary flow in health and disease. *Compend Suppl*. 1989; S461-9.
44. McFall WT Jr. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J Periodontol*. 1982; 53:539-49.
45. Lamster IB, Kaufman E, Grbic JT, Winston LJ, Singer RE. Beta-glucuronidase activity in saliva, relationship to clinical periodontal parameters. *J Periodontol*. 2003; 74:353-9.

Gingival Crevicular Fluid in the Diagnosis of Periodontal and Systemic Diseases

Saša Čakić

Clinic of Periodontology and Oral Medicine, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Gingival crevicular fluid (GCF) can be found in the physiologic space (gingival sulcus), as well as in the pathological space (gingival pocket or periodontal pocket) between the gums and teeth. In the first case it is a transudate, in the second an exudate. The constituents of GCF originate from serum, gingival tissues, and from both bacterial and host response cells present in the aforementioned spaces and the surrounding tissues. The collection and analysis of GCF are the noninvasive methods for the evaluation of host response in periodontal disease. These analyses mainly focus on inflammatory markers, such as prostaglandin E₂, neutrophil elastase and β -glucuronidase, and on the marker of cellular necrosis - aspartat aminotransferase.

Further, the analysis of inflammatory markers in the GCF may assist in defining how certain systemic diseases (e.g., diabetes mellitus) can modify periodontal disease, and how periodontal disease can influence certain systemic disorders (atherosclerosis, preterm delivery, diabetes mellitus and some chronic respiratory diseases). Major factors which influence the results obtained from the analyses of GCF are not only the methods of these analyses, but the method of GCF collection as well. As saliva collection is less technique-sensitive than GCF collection, some constituents of saliva which originate from the GCF can be analysed as more amenable to chairside utilization.

Keywords: gingival crevicular fluid; diagnosis; periodontal disease