

Biomarcadores en el fluido gingival crevicular: Revisión de literatura

Biomarkers in Gingival Crevicular Fluid: Review of Literature

Jorge González Quesada DDS, MSc¹; Sonia Rivera Álvarez DDS²

1. Profesor, Facultad de odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Directora de Posgrado, Universidad Finis Terrae, Chile. Ex Directora Departamento de Odontología Conservadora, Ex Directora Escuela de Graduados, Universidad de Chile.

Autor para correspondencia: Dr. Jorge González Quesada - jorge.gonzalezquesada@ucr.ac.cr

Recibido: 1-IV-2017

Aceptado: 25-V-2017

Publicado Online First: 30-V-2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.29117>

RESUMEN

Los biomarcadores son moléculas que pueden ser medidas objetivamente y evaluadas como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica. En el fluido gingival crevicular se han estudiado biomarcadores como proteínas del huésped que incluyen enzimas, inmunoglobulinas, interleuquinas, citoquinas, quimioquinas y prostaglandinas, que podrían ser de ayuda para evaluar el diagnóstico periodontal y los resultados del tratamiento, además de monitorear pacientes en riesgo de desarrollar periodontitis. El propósito de esta revisión es mostrar algunos de los biomarcadores más estudiados en la enfermedad periodontal.

PALABRAS CLAVE

Fluido gingival crevicular; Biomarcadores; Periodontitis.

ABSTRACT

Biomarkers are molecules that can be objectively measured and evaluated as indicators of normal biological processes, pathological processes or pharmacological responses to therapeutic intervention. In the crevicular gingival fluid, biomarkers have been studied as host proteins including enzymes, immunoglobulins, interleukins, cytokines, chemokines and prostaglandins, which could be helpful in evaluating periodontal diagnosis and treatment outcomes, as well as monitoring patients at risk of developing periodontitis. The purpose of this review is to show some of the most studied biomarkers in periodontal disease.

KEYWORDS

Gingival crevicular fluid; Biomarkers; Periodontitis.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa de etiología multibacteriana, caracterizada por la pérdida de los tejidos de soporte del diente: ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar (Listgarten, 1986). Clínicamente se caracteriza por la pérdida de inserción clínica y formación de bolsas periodontales (1). Los factores microbianos, factores asociados al huésped, como la herencia, y factores ambientales, como el tabaquismo, son igualmente importantes como determinantes del desarrollo y la severidad de la enfermedad. Investigaciones han demostrado la interacción de estos factores en las enfermedades multifactoriales tal como la enfermedad periodontal (2).

Los parámetros tradicionales para el diagnóstico clínico periodontal como el nivel de inserción clínico (NIC), profundidad al sondaje (PS); tienen la ventaja de ser de fácil uso, ser efectivos y eficaces y poco invasivos. Sin embargo, son limitados debido a que sólo representan la historia de la enfermedad, al momento de efectuar la evaluación. La determinación del NIC mediante una sonda periodontal y la evaluación radiográfica de pérdida de hueso alveolar son antecedentes históricos de episodios de destrucción y requieren de un umbral de pérdida de inserción de tejido periodontal de soporte antes que el sitio sea identificado como que experimenta progresión de la enfermedad periodontal (3). Por lo cual la investigación en el diagnóstico de las enfermedades periodontales ha sido dirigida hacia métodos de identificación de riesgo que puedan ser cuantificados mediante medidas objetivas, estos son los biomarcadores de destrucción (4).

Un biomarcador o marcador biológico es una molécula medida objetivamente y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica (5). La saliva y el fluído

gingival crevicular (FGC) son fáciles de recolectar y contienen marcadores sistémicos y locales derivados de enfermedad periodontal, y podrían ser la base para la evaluación de biomarcadores para la periodontitis y otras enfermedades sistémicas (6). La naturaleza simple y no invasiva del análisis de la saliva y el FGC pueden ser especialmente beneficiosas en la determinación del estatus actual periodontal y para monitorear la respuesta al tratamiento (7). Algunos estudios han demostrado que la determinación de los niveles de mediadores inflamatorios en fluidos biológicos es un buen indicador de actividad inflamatoria. Además, estudios relacionados a la patogénesis de las enfermedades periodontales usualmente examinan marcadores bioquímicos e inmunológicos en saliva y FGC que podrían reflejar la extensión de la destrucción periodontal y posiblemente predecir futura progresión de la enfermedad. Biomarcadores presentes en el FGC que han sido estudiados para el diagnóstico periodontal incluyen proteínas del huésped (enzimas, inmunoglobulinas, interleuquinas, citoquinas, quimioquinas, prostaglandinas), hormonas, bacterias y sus productos (4).

El FGC es una compleja mezcla de factores derivados del suero, células inflamatorias como los neutrófilos polimorfonucleares, células estructurales del periodonto, endotoxinas bacterianas, productos finales del metabolismo bacteriano como el ácido butírico y el ácido propiónico, enzimas bacterianas como collagenas y hialuronidas (8). Estos factores poseen un gran potencial como indicadores de enfermedad periodontal y experimentan variaciones después de la terapia periodontal. Algunos de los patógenos periodontales, tales como *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*, producen un amplio espectro de proteinas neutras como parte de su arsenal de virulencia (9). Substancias derivadas del huésped incluyen anticuerpos, citoquinas, enzimas y productos de degradación tisular, tales como la piridinolina, osteocalcina, osteonectina, osteopontina y sialoproteína de hueso (10).

El FGC en términos de perfil microbiano y concentración y composición de biomarcadores moleculares, difiere entre sitios sanos de individuos con enfermedad periodontal y sitios sanos de individuos periodontalmente sanos, además es claro que existen cambios en la composición del FGC durante la progresión de la enfermedad y que ciertos mediadores pueden ser usados para predecir futura progresión de la enfermedad. Los hallazgos sugieren que la composición del FGC podría potencialmente ser usada para detectar alteraciones subclínicas en el metabolismo del tejido, en el reclutamiento de células inflamatorias y en el remodelado del tejido conectivo. En los diferentes campos médicos se investiga el uso de biomarcadores biológicos que pueden indicar la presencia del proceso de enfermedad antes que el daño clínico ocurra (11).

El FCC ha sido estudiado desde un inicio como una herramienta diagnóstica y pronóstica con el objetivo de demostrar el estado inflamatorio de los tejidos periodontales. Dicha investigación ha evolucionado hacia métodos que permitan la evaluación de la fase de transición entre la salud y la progresión hacia la enfermedad. Más recientemente, el análisis metabólico que mide la degradación de pequeñas moléculas del huésped y del metabolismo bacteriano han mostrado resultados promisorios (11).

Algunos de los posibles biomarcadores de destrucción periodontal más estudiados y que cuentan con resultados promisorios son la piridinolina (ICTP), ostecalcina, prostaglandina E2 (PGE2), interleuquina 17 (IL-17) y la aspartato aminotransferasa (AST).

PIRIDONOLINA (ICTP)

La matriz orgánica del hueso está compuesta en un 90% por colágeno tipo I (12). Los productos de degradación del colágeno son marcadores evaluables de pérdida ósea en

enfermedades metabólicas como osteoporosis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo. El biomarcador piridinolina (ICTP) representa una clase de molécula de degradación de colágeno que incluye piridinolina, deoxypiridinolina, N-telopeptidos y C-telopeptidos, que luego de la reabsorción de hueso y la degradación de la matriz colágena son liberadas a la circulación y no pueden pasar a vías anabólicas y ser reutilizadas durante la síntesis de colágeno, considerándose biomarcadores específicos de reabsorción ósea (13).

Niveles sanguíneos elevados de ICTP han mostrado tener correlación con reabsorción ósea en diferentes enfermedades metabólicas de hueso, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y enfermedad de Paget (14). Además, la piridinolina mostró una significativa disminución en mujeres post menopáusicas con osteoporosis, después de la terapia con bifosfonatos o estrógenos (15).

Palys y colaboradores (16) relacionaron los niveles de ICTP en FGC con la microflora oral en varios estados de enfermedad. Sus estudios mostraron que los niveles de ICTP diferían significativamente entre los sujetos sanos, los que tenían gingivitis y los que presentaban periodontitis, siendo estos últimos los que presentaban niveles más altos de ICTP. Los niveles de ICTP estaban también correlacionados significativamente con los niveles de diferentes patógenos periodontales como *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, y *Treponema denticola*.

Oringer y colaboradores (17) examinaron la relación entre los niveles de ICTP en FGC y bacterias subgingivales. No encontraron diferencias significativas entre los niveles de ICTP y la composición de la placa subgingival de implantes dentales y dientes de 22 sujetos. Además, se demostró una fuerte relación entre niveles elevados de ICTP y sitios de implantes dentales con periimplantitis, los cuales presentaban algunas

especies asociadas a progresión de la enfermedad, tales como *Prevotella intermedia* (odds ratio 12.4), *Capnocytophaga gingivalis* (odds ratio 9.3), *Fusobacterium nucleatum* *vicentii* (odds ratio 8.1) y *Streptococcus gordoniin* (odds ratio 6.7), postulando que los niveles de ICTP puede ser un predictor del desarrollo de pérdida de hueso peri-implantaria.

Golub y colaboradores(18) demostraron que el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica mediante raspado y alisado radicular en combinación con un agente inhibidor de las metaloproteinasas (doxiciclina) produjo una disminución del 70% en los niveles de ICTP en FGC y un 30% de disminución en los niveles de colagenasas después de un mes.

Giannobile y colaboradores (19) realizaron un estudio piloto en perros beagles donde relacionaron los niveles de osteocalcina e ICTP y activa destrucción ósea, encontrando elevados niveles de ICTP y osteocalcina dos semanas después de la colocación de las ligaduras para inducir periodontitis experimental. Los niveles de osteocalcina fueron 10 veces mayores en los sitios con evidencia de actividad de la enfermedad que los sitios sin progresión después de 8 semanas de colocadas las ligaduras. Tanto los niveles de osteocalcina e ICTP disminuyeron después de la eliminación de las ligaduras.

Khalaf y colaboradores (20) estudiaron el efecto de la terapia periodontal no quirúrgica en los niveles de ICTP e Interleuquina-1 en pacientes con periodontitis crónica. Concluyeron que la terapia periodontal convencional que incluyó destartraje supra y subgingival y pulido radicular no redujo significativamente los niveles ICTP e Interleuquina-1 en un período de 6 meses.

González y Rivera (21) en un estudio en humanos determinaron que los sitios con progresión de la periodontitis presentaron niveles

elevados de ICTP cuando se compararon con sitios inactivos. Igualmente González y Rivera (22) evaluaron el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los niveles de ICTP, donde se observó una disminución estadísticamente significativa en los niveles de ICTP después de realizado el tratamiento.

OSTEOCALCINA

La osteocalcina, proteína ligada al calcio óseo, es la proteína no colágena más abundante en los tejidos mineralizados (23). Es sintetizada principalmente por los osteoblastos y tiene un importante rol en la regulación de la formación y destrucción ósea. La osteocalcina es un factor quimiotáctico para las células progenitoras de osteoclastos (24) y su síntesis in vitro es estimulada por la vitamina D3 (25). La osteocalcina puede inhibir la síntesis de colágeno en los osteoblastos promoviendo la reabsorción de hueso (23). Se ha demostrado elevados niveles de osteocalcina durante períodos de rápida pérdida ósea, tal como en la osteoporosis, y en la reparación de fracturas óseas (26).

Diversos estudios han investigado la relación entre los niveles de osteocalcina en el FGC y la enfermedad periodontal. Giannobile y colaboradores (19) en su estudio piloto en perros beagles comprobaron que la osteocalcina e ICTP se asociaron con activa destrucción ósea, sugiriendo su utilización como predictores de destrucción ósea alveolar. Un estudio de prevalencia en pacientes con periodontitis reportó que no hubo diferencias en los niveles de osteocalcina en FGC entre los sitios profundos y superficiales en los mismos pacientes (27). En un estudio longitudinal de pacientes con periodontitis no tratada con pérdida de inserción $\geq 1.5\text{mm}$ durante un período de monitoreo, los niveles de osteocalcina en FGC no fueron significativamente mayores en los sitios en los que se detectó pérdida de inserción clínica cuando se comparó con los sitios sin progresión (28).

Jorquera y colaboradores (29) en un estudio en humanos encontraron niveles elevados de osteocalcina en los sitios con progresión de la periodontitis sugiriendo su utilización como predictor de destrucción ósea alveolar.

González y colaboradores (30) evaluaron el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los niveles de osteocalcina, encontrando una disminución estadísticamente significativa en los niveles después de realizado el tratamiento.

PROSTAGLANDINA E2

La Prostaglandina E2 (PGE2) es uno de los más potentes mediadores bioquímicos de la inflamación, y juega un importante rol en la patogénesis de las enfermedades periodontales. Es sintetizada a partir de los fosfolípidos de la membrana celular por la acción de la enzima ciclooxigenasa, la cual es producida por el metabolismo del ácido araquidónico (31). PGE2 ha mostrado tener efectos proinflamatorios que incluyen aumento en la vasodilatación, reclutamiento de células inflamatorias, producción de colagenasas, y activación de los osteoclastos (32).

La concentración de PGE2 se encuentra elevada en estados de enfermedad y hay una elevación progresiva en las concentraciones de PGE2 en FGC en la medida que la enfermedad evoluciona (33).

Offenbacher y colaboradores (34) demostraron que la concentración de PGE2 en FGC en pacientes que experimentaron pérdida en el nivel de inserción fue significativamente mayor que en aquellos pacientes que no experimentaron pérdida en el nivel de inserción.

En un estudio longitudinal donde se evaluaron varios componentes del FGC, la concentración de

PGE2 fue mayor en sitios con pérdida de inserción clínica que en los sitios sin pérdida, sin embargo no hubo diferencia significativa entre los sitios que mostraron periodontitis progresiva y sitios sin progresión (28).

Otro estudio mostró un aumento en la concentración de PGE2 en FGC en un período de observación de 6 meses, en el cual no hubo cambios en los parámetros clínicos que demostraran progresión de la enfermedad periodontal, sugiriendo que este aumento en los niveles de PGE2 es una característica normal de los tejidos gingivales y periodontales proponiendo un nuevo modelo para el rol de PGE2 en la patogénesis de la destrucción periodontal (35).

INTERLEUQUINA 17

Interleuquina 17 (IL-17) es una citoquina proinflamatoria, la cual es producida exclusivamente por las células T CD4+ (36), sin embargo, se ha reportado que los neutrófilos también pueden secretar esta citoquina (37). Chabaud y colaboradores (38) mostraron que las células T están involucradas en la destrucción ósea en la artritis reumatoidea mediante producción de IL-17.

Vernal y colaboradores (39) mostraron altos niveles de IL-17 en FGC y en cultivos celulares de tejido gingival en pacientes con periodontitis, sugiriendo un rol para IL-17 en la patogénesis de la periodontitis crónica.

IL-17 estimula a las células epiteliales, endoteliales y fibroblastos para la producción de IL-6, IL-8 y PGE2 (40) y producción de RANKL por los osteoblastos (41).

Lubberts y colaboradores (42) mostraron que IL-17 es un importante inductor en la expresión de RANKL, estimulando la osteoclastogénesis y

la erosión de hueso en la artritis, postulando que el bloqueo de esta citoquina puede prevenir la destrucción ósea en esta enfermedad.

Takahashi y colaboradores (43) mostraron que IL-17 es producida localmente por las células T en lesiones periodontales, y puede exacerbar las reacciones inflamatorias directa e indirectamente vía mediadores inflamatorios producidos por los fibroblastos gingivales en la enfermedad periodontal.

González y colaboradores (44) encontraron niveles elevados de IL-17 en sitios con progresión de la periodontitis y que estos niveles disminuían después del tratamiento periodontal no quirúrgico, sugiriendo la posibilidad de que la IL-17 podría ser un buen biomarcador de pérdida de inserción y destrucción de hueso alveolar.

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)

La aspartato aminotransferasa (ATS) es una enzima citoplasmática presente en algunos tejidos del cuerpo, principalmente en corazón, hígado y músculo esquelético. La liberación extracelular de aspartato aminotransferasa está asociada con daño y muerte celular (32).

Chambers y colaboradores (45) evaluaron los cambios en el nivel de ATS en FGC durante el desarrollo de periodontitis experimental en perros beagle, observando pérdida de inserción a las 3 semanas y un aumento en los niveles de AST en FGC a las 2 semanas después de colocadas las ligaduras.

Persson y colaboradores (46) mostraron que el nivel de ATS en FGC fue significativamente elevado en sitios con pérdida de inserción, además asoció los valores máximos de ATS con inflamación gingival severa ($p<0.005$), donde los valores fueron 600 unidades mayores en sitios con inflamación severa que en sitios con inflamación leve o sin inflamación gingival.

Oringer y colaboradores (47) demostraron elevados niveles de ATS en FGC en sitios que no presentaron pérdida de inserción, esta alta prevalencia de sitios positivos con AST debido a la inflamación gingival, disminuyó la capacidad para distinguir entre sitios con progresión de la enfermedad y sitios estables pero inflamados.

Un estudio longitudinal en 31 pacientes no mostró diferencia significativa entre los niveles de AST en sitios con periodontitis progresiva y sitios sin progresión o con gingivitis, por lo cual son necesarios estudios para clarificar dicha situación (48).

Rivera y colaboradores (49) sugieren que la determinación enzimática y medición del volumen del FGC pueden ser un buen índice cuantitativo que permita determinar el estado de la enfermedad periodontal, pudiendo ser un valioso aporte para el diagnóstico clínico, además observaron que la actividad de AST aumentó en forma significativa en el FGC de pacientes con enfermedad periodontal cuando se comparó con los sujetos clínicamente sanos, indicando así, que en el daño de los tejidos periodontales se liberan enzimas citosólicas al FGC. Por lo que los biomarcadores de destrucción en el FGC como la AST podrían ser utilizados en el futuro para evaluar y monitorear el tratamiento más adecuado.

CONCLUSIONES

Debido a que los parámetros clásicos de diagnóstico periodontal, tales como la determinación del NIC, PS y el sangramiento, pueden presentar limitaciones debido a que no representan actividad de la enfermedad, sino que la historia natural de la misma, es por lo cual, que la investigación debe ir dirigida hacia la comprobación de que estos biomarcadores son medidas cuantificables y objetivas de actividad de la enfermedad, que permitan indicar, evaluar y monitorear el tratamiento periodontal más adecuado para

nuestros pacientes. El FGC es un recurso para la obtención de biomarcadores, de fácil recolección, y sería de gran utilidad tener test específicos de uso profesional que nos ayude a la identificación de paciente en riesgo para desarrollar periodontitis o evaluar los resultados del tratamiento periodontal.

REFERENCIAS

1. Flemmig TF. Periodontitis. 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontol*; 4: 35-40.
2. Page R., Offenbacher S., Schoeder H., Seymour G., Kornman K. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* 1997; 14: 216-248.
3. Goodson J. M. Diagnosis of periodontitis by Physical measurement interpretation from episodic disease hypothesis. *J Periodontol* 1992; 63: 373-378.
4. Taba M., Kinney J., Kim A., Giannobile W. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. *Dent Clin N Am* 2005; 49: 551-71.
5. Biomarkers Definitions Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
6. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 1-16.
7. Zambon J. J., Nakamura M., Slots J. Effect of periodontal therapy on salivary enzymatic activity. *J Periodontal Res* 1985; 20: 652-9.
8. Embrey G., Waddington R. Gingival Crevicular Fluid: biological markers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res* 1994; 8: 329-336.
9. Eley B. M., Cox S. W. Proteolitic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens. Characterization, molecular genetics, effects pm host defences and tissues and detection in gingival crevicular fluid. *Periodontol* 2000 2003; 31: 105-124.
10. Ebersole J. Humoral Inmune responses in gingival crevicular fluid and systemic implications. *Periodontol* 2000 2003; 31: 135-166.
11. Barros S., Williams R., Offenbacher S., Morelli T. Gingival crevicular fluid as source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol* 2000 2016; 70: 53-64.
12. Narayanan A. S., Page R. C. Connective tissues of the periodontium: a summary of current work. *Coll Relat Res* 1983; 3 (1): 33-64.
13. Eriksen E. F., Charles P., Melsen F., et al. Serum markers of Type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 127-132.
14. Uebelhart D., Gineyts E., Chapuy M. C. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990; 8: 87-96.
15. Garner P., Gineyts E., Riou J. P. Assesment or bone resorpt on with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 780-5.
16. Palys M. D., Haffajee A. D., Socransky S. S., et al. Relationship between C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and putative periodontal pathogens in periodontitis. *J Clin Peridontol* 1998; 25: 865-71.
17. Oringer R. J., Palys M. D., Iranmanesh A., et al. C-telopeptide pyridinoline Cross-links (ICTP) and periodontal pathogens associated with endosseous oral implants. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9: 365-73.
18. Golub L. M., Lee H. M., Greenwald R. A., et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res* 1997; 46: 615-9.

19. Giannobile W. V., Lynch S. E., Denmark R. G. Crevicular fluid Osteocalcin and pyridinoline cross linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in periodontitis. A pilot study in beagle dogs. *J Clin Peridontol* 1995; 22: 903-10.
20. Khalaf F., Al-Shammari, Giannobile W., et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on c-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *J Periodontol* 2001; 72: 1045-51.
21. González J., Rivera S. Pyridinoline (ICTP) levels in Gingival Crevicular fluid (GCF) in chronic periodontitis. *Odovtos-Int. J. Dental Sc.*, 2016, 18-3:61-68.
22. González J., Rivera S. Effect of nonsurgical treatment on levels of Pyridinoline (ICTP) levels in Gingival Crevicular fluid (GCF). *Odovtos-Int. J. Dental Sc.*, 2017, 19-1: 75-85.
23. Lian J. B., Gundberg C. M. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop* 1988; 226:227-91.
24. Glowacki J., Lian JB. Impaired recruitment and differentiation of osteoclast progenitors by osteocalcin deplete bone implants. *Cell differ* 1987; 21: 247-54.
25. Price P., Baukol S. 1,25 (OH) 2D3 increases synthesis of the vitamin K dependent protein by osteosarcoma cells. *Journal of Biological Chemistry* 255, 1160-63.
26. Yamazura S., Aloia J., et al. Serum osteocalcin and total body calcium in normal, pre and postmenopausal women and post-menopausal osteoporotic patients. *J Clinic End Met* 1987,64: 681.
27. Lee A. J., Walsh T. F., et al. Gingival crevicular fluid osteocalcin in adults periodontitis. *J Clin Peridontol* 1999; 26: 252-6.
28. Nakashima K., Giannopoulou C., Andersen E., et al. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Peridontol* 1996; 23: 832-8.
29. Jorquera R., González J., Gutierrez S., Jorquera O., Rivera S. Osteocalcin in Gingival Crevicular Fluid of Progressive Chronic Periodontitis. *Periodontia*. 2009; 19: 89-93.
30. González Quesada DDS, MSc, J., & Rivera Alvarez DDS, S. Effect of Nonsurgical Periodontal Treatment on Levels of Pyridinoline (ICTP) in the Gingival Crevicular Fluid (GCF). *Odovtos-International Journal of Dental Sciences*, 2017; 19(1): 77-85. doi:<http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v19i1.27465>
31. Offenbacher S., Heasman P., Collins J. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993; 64: 432-444.
32. Lamster I. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol* 1997; 2: 123-137.
33. Haesman P., Collins J., Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of IL-1 β , LTD4, PGE2, TXB2 and TNF α in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res* 1993; 28: 241-47.
34. Offenbacher S., Odle B., van Dyke T. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res* 1986; 21: 101-112.
35. Preshaw P., Haesman P. Prostaglandin E2 concentration in gingival crevicular fluid: observations in untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontal* 2002; 29: 15-20.
36. Yao Z., Painter S., Fanslow W., Macduff B., Spriggs M., Armitage R. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *The Journal of Immunology* 1995; 155: 5483-5486.
37. Ferretti S., Bonneau O., Dubois G., Jones C., Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes

- and neutrophils, is necessary airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J of Immunology* 2003; 170: 2106-2112.
38. Chabaud M., Garner P., Dayer J., Guerne P., Fossiez F., Miossec P. Contribution of IL-17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 12 2000, 1092-1099.
 39. Vernal R., Dutzan N., Chaparro A., Puente J., Valenzuela M. A., Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 383-89.
 40. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., FloresRomo L., Ait- Yahia, Maat C., Pin J., Garrone P. T. cell IL-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J of Experimental Medicine* 1996; 183: 2593-2603.
 41. Kotake S., Udagawa N., Takahashi N., Matsuzaki K., Kamatani N., Gillespie M., Martin T., Suda T. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J of Clinical Investigation* 1999;103: 1345-1352.
 42. Lubberts E., van den Bersselaar, Oppers-Walgreen B., Schwarzenberger P., Coenen-de J., Kolls J., Joosten L., van der Berg W. I.L.-17 promotes Bone erosion in murine collagen induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kb ligand/osteoprotegerin balance. *The Journal of Immunology* 2003; 170: 2655-2662.
 43. Takahashi K., Azuma T., Motohira H., Kinane S. The potencial role of IL-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 369-374.
 44. González J., Jorquera R., Jorquera O., Rivera S. Niveles de interleukina 17 en el fluido gingival crevicular de pacientes con periodontitis crónica progresiva. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2009; 21 (3): 157-162.
 45. Chambers D., Crawford J., Mukherjee S., Cohen R. Aspartate aminotransferase increases in crevicular fluid during experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1984; 55: 526-530.
 46. Persson G., DeRouen T., Page Rc. Relationship between gingival crevicular fluid levels of aspartate aminotransferase and active tissue destruction in treated chronic periodontitis patients. *J Peridontol Res* 1990; 25: 81-7.
 47. Oringer R., Howell H., Nevins M., Reasner D., Davis G., Sekler J., Fiorellini J. Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression. *J Periodontal* 2001; 72: 17-24.
 48. Chambers D., Imrey P., Cohen R., Crawford J., Alves M., McSwiggen T. A longitudinal study of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodontol Res* 1991; 26: 65-74.
 49. Rivera S., Jorquera R., González J. Actividad de la Aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes con enfermedad periodontal crónica. *Odovtos-Int. J. Dental Sc.*, 2006.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.