

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

КОМПАРАТИВНА БОЛНОСТ НА УСТАТА  
И ПАРОДОНТОЛОГИЈА

ОКОПИЕ

ДИПЛОМСКА Л. КАТАРИНА

СЛУЖБЕНИО-БИОКЕМИСКА ДЕТЕКЦИЈА НА МИМИЦИЈАЛНАТА  
ПАРОДОНТАЛНА ЛЕЗИЈА

Министерство за здравство

Скопје, 2019 година

УНИВЕРЗИТЕТ „ СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ “

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

КЛИНИКА ЗА БОЛЕСТИ НА УСТАТА  
И ПАРОДОНТОТ

СКОПЈЕ

ДИРЈАНСКА Л. КАТАРИНА

КЛИНИЧКО-БИОХЕМИСКА ДЕТЕКЦИЈА НА ИНИЦИЈАЛНАТА  
ПАРОДОНТАЛНА ЛЕЗИЈА

Магистерски труд

Скопје, 2002 година

**Ментор:**

**Проф.д-р Марија Накова**

**Членови на комисија:**

**Проф.д-р Методи Симоновски  
Проф.д-р Марија Накова  
Проф.д-р Златанка Белазелкоска**

**Дата на одбрана:**

**24.12.2002 година**

**Дата на промоција:**

**СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ - БОЛЕСТИ НА УСТАТА И ПАРОДОНТОТ**

Искрена благодарност  
на мојот ментор  
*проф. д-р Марија Накова*  
за сугестиите и поддршката при  
реализацијата на овој труд

**КЛИНИЧКО - БИОХЕМИСКА ДЕТЕКЦИЈА НА  
ИНИЦИЈАЛНАТА  
ПАРОДОНТАЛНА ЛЕЗИЈА**

**АПСТРАКТ:**

Целта на овој труд беше да се спроведе можна квантификација на гингивалниот флуид, зависно од интензитетот на гингивалниот инфламаторен одговор како и да се одредат вредностите на еластазата, алфа 1 антитрипсинот алфа 2 макроглобулинот и Ц-реактивниот протеин во истиот и нивната зависност од степенот и прогресијата на гингивалната инфламација, односно прогресијата на пародонталната болест. Реализацијата на поставената цел беше спроведена кај две групи на пациенти со гингивална инфламација односно дијагностицирана пародонтална болест. Како контролна група ни послужија пациенти без клинички знаци на гингивална инфламација и пародонтопатија. Кај сите испитаници беа спроведени клинички и параклинички испитувања при што беа проследени; индексот на дентален плак, индексот на гингивална инфламација и пародонталниот индекс. Кај сите групи беше собиран гингивален флуид со филтер хартија, а потоа беше одредувана концентрацијата на еластазата, алфа 1 антитрипсинот, алфа 2 макроглобулинот и Ц-реактивниот протеин со имунотурбидиметриска метода. Сигнификантноста на разликите на вредностите е одредувана преку Студент-овата т дистрибуција, а зависноста помеѓу две статистички серии со нумерички обележја е одредована со Писарсон-овиот коефициент на корелација. Од добиените резултати може да се види дека концентрацијата на еластазата и Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид се статистички сигнификантно повисоки кај пациенти со гингивална инфламација и пародонтопатија во споредба со овие параметри кај контролната група. Нивото на алфа 1 антитрипсинот е намалена кај групата пациенти со гингивална инфламација, поради комплексот кој што овој протеин го гради со еластазата, а кај испитаници со пародонтална болест нивото на алфа 1 антитрипсинот е повисоко. Регистрирана е јака позитивна корелација помеѓу пародонталните индекси и концентрацијата на еластазата и Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид, што е проследено со интензивирањето на инфламаторниот процес. Зголемените вредности на еластазата, алфа 1 антитрипсинот и Ц-реактивниот протеин, можат да бидат значајни индикатори за поставување на рана дијагноза на пародонталната болест. Клучни зборови; гингивален флуид, гингивална инфламација, пародонтална болест, еластаза, протеини.

## CLINIC – BIOHEMIC DETECTION ON EARLY PERIODONTAL LESION

### ABSTRACT:

The aim of this study was to introduce the possible quantification of gingival crevicular fluid depend of severity of gingival inflammatory answer and to determinate the values of elastase, alpha 1 antitrypsin, alpha 2 macroglobulin and C-reactive protein in the same and their dependation of the degree and the progression of the periodontal disease. The realisation of this aim was introduce at the two groups of patients with gingival inflammation and diagnostic periodontal disease. As the control group we used the patients without clinic signs of gingival inflammation and periodontitis. To the all patients were introduce clinic and paraclinic examinations and we found the following ; index of dental plaque, index of gingival inflammation and periodontal index. To the all groups were collected gingival crevicular fluid with filter paper, and after that was determinated the concentration of elastase , alpha 1 antitrypsin, alpha 2 macroglobulin and C-reactive protein with immunoturbidimetry method. Significantly of the differences to the values is determinated over Students 't' distribution and the depends of these two statistic serials with numeral signs is determinated with Pearsons coefficient of corelation. The results were we get, we can see that the concentration of elastase and C-reactive protein in gingival crevicular fluid were statistic significantly increased at the patients with gingival inflammation and periodontitis when we compare then with these parametres at the group that we control. Thelevel of alpha 1 antitrypsin is lower at the group of patients with gingival inflammation , because of complex which this protein makes with elastase , and at the patients with periodontal disease the level of alpha 1 antitrypsin is higer. We register the strong positive corelation between periodontal indexes and the concentration of elastase and C-reactive protein in the gingival crevicular fluid, which is follow with severity inflammatory process. The higher values of elastase, alpha 1 antitrypsin and C-reactive protein, can be the impotrante indicator for posing the early diagnoses of periodontal disease.

The key words: gingival crevicularfluid, gingival inflammation, periodontal disease, elastase, proteins.

## СОДРЖИНА

---

Вовед	.....1
Литературен преглед	.....7
Цел на трудот	.....12
Материјал и метод на работа	.....14
Резултати	.....22
Дискусија	.....43
Заклучоци	.....55
Литература	.....58

*Boved*

---



## ВОВЕД

---

Проблемите поврзани со дијагностицирањето и третманот на пародонтопатијата во современата стручна литература, како и во секојдневната практика добиваат се поголемо значење. Пред се, поради недостатокот на суптилни методи, што ќе овозможат рана детекција на иницијалната пародонтопатија, поврзана со иницијалните инфламаторни промени на пародонтот, што ниту клинички, ниту рентгенолошки е видлив, како и со следењето на прогресијата на болеста и постигнатите терапевски резултати. Токму овој недостаток го наметнува интересот за проучување на квантитативниот и квалитативниот состав на гингивалниот флуид и неговите дијагностички, односно прогностички потенцијали.

Гингивалниот сулкус е составен дел на маргиналниот пародонциум и се опишува како плиток капиларен простор кој го опкружува забот, ограничен од едната страна со емајлот на забот, а од другата со внатрешната страна на слободната гингива. Овој простор е исполнет со гингивален флуид - продукт на филтрацијата на течностите од крзното на гингивата, што е овозможено со пропустливоста на припојниот и сулкусниот епител условен од широките меѓуклеточни простори.

Во литературата постојат неуедначени и контрадикторни мислења во однос на функцијата и значењето на гингивалниот флуид. Според едни автори, меѓу кои Loe (31) главната улога на гингивалниот флуид е механички да го испира гингивалниот сулкус од продуктите на денталниот плак, заштитувајќи го на тој начин

маргиналниот пародонциум. А, според други присуството на оваа течност претставува средина за раст и развој на микроорганизми, кои го колонизираат и ја овозможуваат акумулацијата на денталниот плак Sandalli и сор. (44).

Без оглед на ваквите различни спротивставени мислења, авторите воглавно се согласни дека во гингивалниот флуид се детектираат компоненти кои се одраз на патогенетските збиднувања и кои понатаму учествуваат во прогресијата на пародонталната лезија.

Во современата пародонтологија како основен чинител во иницијацијата на пародонталната болест е акцептиран денталниот плак (10). Тој со својата природа е богат со бројни микроорганизми, кој што преку бројните ензими доведува до инфламаторно условена ткивна деструкција.

Одговорот на пародонталното ткиво на колонизацијата на микробната флора го вклучува продуцирањето на неколку фамилии ензими кои се ослободуваат од стромалните, епителните и од инфламаторните клетки Mc Culloch (34). Овие ензими како основни компоненти во гингивалниот флуид учествуваат во патогенетските механизми и имаат важечка улога во дијагностичките и клиничките иследувања.

Податоците од литературата кои нам ни беа достапни, укажуваат на тоа дека голем број автори ги испитувале квантитавните и квалитативните вредности на гингивалниот флуид. Тие укажуваат на улогата на оваа течност кај патогенетските збиднувања на пародонталната болест, како и на можноста на

следењето на параметрите на оваа течност во дијагностички цели и следење на терапевските резултати.

Варер (5) и соработниците вршеле мерење на количината на гингивалниот флуид со помош на филтер трака кај пациенти со гингивална инфламација. После терапијата знаците на гингивалната инфламација исчезнуваат, па авторите регистрирале статистички сигнификантно помало количество на течност во однос на првото мерење.

Kalnićenko (26) воочил дека со зголемувањето на степенот на гингивалната инфламација се зголемува и количината на гингивалниот флуид.

Ивановски и сор. (21) го одредувале количеството на гингивалниот флуид со помош на филтер хартија кај 30 испитаници со интактна гингива без знаци на инфламација и кај 30 пациенти со иницијална пародонтопатија. Анализирајќи ги добиените резултати авторите дошле до следните сознанија: а) гингивалниот сулкус постојано се испира со гингивалниот флуид, со што се одстрануваат продуктите од денталниот плак; б) количината на гингивалната течност повеќекратно се зголемува кај индивидуи со инфламирана гингива; в) одредувањето на гингивалниот флуид има практична примена: за регистрирање на инфламаторните промени на гингивалното ткиво и за следење на резултатите од терапијата.

Квалитативниот состав на гингивалниот флуид претставен е со : продукти на инфламацијата како простагландин Е<sub>2</sub>, цитокини, антитела, протеини на акутната фаза на воспалението, Ц - реактивен протеин, потоа ензими од ткивото на домаќинот, како

аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, еластаза, колагеназа, бета глукоронидаза, катепсин, но и продукти на ткивната деструкција, фибронектин, хидроксипролин, остеонектин.

Гингивалниот флуид изобилува со мноштво ензими кои потекнуваат или од ткивото или од бројните микроорганизми на денталниот плак.

Најголемо значење како индикатор за функцијата на полиморфонуклеарните леукоцити, како и за степенот на ткивната деструкција и се припишува на еластазата (33). Таа во гингивалниот флуид потекнува од азурофилните гранули на полиморфонуклеарните леукоцити, кои мигрираат перманентно од субепителијалните посткапиларни венули во гингивалниот сулкус, каде што тие се активирани од сулкусната бактериска флора.

Ткивни протеини кои што се среќаваат во гингивалниот флуид се алфа 1 антитрипсинот и алфа 2 макроглобулинот. Тие се инхибитори на протеазите и се сметаат за еден од важечките регулатори на протеолитичката активност во ткивото на домаќинот, регулирајќи ја на тој начин деструкцијата на сврзното ткиво во инфламираните регии.

Ц - реактивниот протеин е гама мигрирачки протеин и се среќава кај пациенти со силно назначен инфламаторен одговор. Се синтетизира во хепарот под дејство на IL-6 или IL-1, учествува во опсонизацијата на изумрените клетки и ја олеснува нивната фагоцитоза, активацијата на комплементот, Yamada (52) и Jiang (24), ограничувајќи ги така оштетувањата на ткивото, настанати во текот на инфламацијата.

Поради асимптоматскиот почеток на пародонтопатијата, одредувањето на концентрацијата на поедини компоненти во гингивалниот флуид може да биде важен индикатор за прогресијата, а пред се за почетните промени на иницијалната пародонтопатија пред да станат клинички видливи.

*Литературен иреҗлед*

---

## ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

---

Неоспорно е дека супрагингивалниот дентален плак причинува гингивит, кој со својата апикална екстензија се трансформира во пародонтална болест.

Со микробната инвазија во пародонталното ткиво настанува продуцирање на ензими и миграција на фагоцитните клетки од периферната циркулација Henson (18).

Овие клетки, особено гранулоцитите содржат бројни протеолитички ензими кои ги разградуваат плазма протеините и компонентите од екстрацелуларниот матрикс и поради тоа го оштетуваат пародонталното ткиво Janoff (23).

Афекцијата на пародонталниот комплекс се карактеризира со деструктивен инфламаторен процес предизвикувајќи губиток на периодонталниот лигамент и фагоцитна инфилтрација, следени со фази на егзацербација и ремисија.

Екстрацелуларните протеинази во кои се вбројува и еластазата, присутна во гингивалниот флуид, водат до ткивна деструкција, пад на регулаторните протеини и ослободување на медијатори кои доведуваат до позначаен ткивно деструктивен процес.

Неутрофилната еластазна активност во гингивалниот флуид ја задржува способноста за хидролиза на протеините до мали пептиди заробени од алфа 2 макроглобулинот Gjannopoulos (14).

Нивото на функционалната неутрофилна еластаза се зголемува во гингивалниот флуид, добиен од пациенти со инфламирана гингива и гингива добиена од пациенти со пародонтална болест.

Ohlsson и сор. (37) употребувајќи имунохемиска метода кај 6 пациенти докажале дека гингивалниот флуид кај хронично инфламираната гингива содржи 7 пати повеќе еластаза во споредба со флуидот добиен од здрава гингива.

Kowaski и сор. (27) ја следеле ензиматската активност на еластазата кај 8 пациенти со гингивит и утврдиле дека истата се зголемува сигнификантно кога инфламаторната реакција го достигнува својот максимум.

Посветувајќи внимание на очигледната поврзаност помеѓу зголеменото ниво на еластазата во гингивалниот флуид и степенот на пародонталната болест, Testa и сор. (46) докажале дека нивото на еластазата во гингивалниот флуид се зголемува кај пациентите со подлабоки пародонтални џенови.

Pederson и сор. (41) евидентирале зголемена концентрација на еластазата во гингивалниот флуид кај група од 12 пациенти со пародонтопатија споредено со концентрацијата на еластазата во флуидот кај здрави испитаници.

Еластазата учествува во разградбата на голем број ткивни компоненти како што се колагенот, еластинот, гликосамингликаните и протеогликаните, учествувајќи директно во ткивната деструкција Navemann (17). Индиректно еластазата го врзува алфа 2 макромобулинот, трошејќи го на тој начин и оневозможувајќи го неговото дејство како инхибитор на протеазите.

Еластазата ја достигнува максималната активност при рН 8,2 и таа може да биде активна само ако е во близина на гранулоцитите



и се ослободува истовремено со слободните кислородни радикали во ткивото Lunec (32).

Оваа состојба е најизразена во текот на гингивитот кога гранулоцитите се во непосредна врска со колагените влакна Miler (35).

Според Asman (3) кај пациенти со јувенилна форма на пародонтопатијата се претпоставува дека гранулоцитите се хиперактивни и се зголемува ослободувањето на еластазата и слободните кислородни радикали, што резултира со зголемена ткивна деструкција.

Wewers и сор. (51) утврдиле дека рамнотежата помеѓу протеазите и слободните кислородни радикали од една страна и протеолитичките инхибитори од друга страна се одговорни за ткивната деструкција кај пародонталната болест.

Слободните кислородни радикали ослободени со еластазата го инактивираат алфа 1 антитрипсинот и ѝ овозможуваат на еластазата да ја зголеми ткивната деструкција во близината на гранулоцитите Weiss (50).

Концентрацијата на ткивните протеини алфа 1 анти трипсинот и алфа 2 макроглобулинот се зголемуваат во текот на инфламаторната реакција според Ohlsson и Olsson (38), додека испитувањето на Sibraa (45) спроведена кај 24 пациенти со пародонтопатија укажуваат на тоа дека концентрацијата на алфа 2 макроглобулинот се намалува во зависност од зголемувањето на степенот на инфламацијата и зголемената алвеоларна ресорпција. Добиените наоди *in vitro* Condaci 1982 (8) и *in vivo* испитувањата

Giannopoulos и сор (14) укажале на локалната синтеза на алфа 2 макроглобулинот и алфа 1 антитрипсинот од гингивалните клетки, а нивната концентрација се зголемува во текот на прогресијата на инфламаторниот процес.

Зголемената концентрација на алфа 1 антитрипсинот е во корелација со гингивалната инфламација, длабочината на пародонталните џебови и коскената ресорпција, според испитувањата на Zafirooulos (53) спроведена кај 8 пациенти со пародонтопатија.

Присуството на вредностите на Ц -реактивниот протеин, присутен во акутниот фазен одговор укажуваат на серија физиолошки и метаболни промени што се случуваат во текот на инфламацијата, Kushner (28 ).

Податоците од прелиминарните студии на Ц - реактивниот протеин покажале дека нивото на овој протеин е сигнификантно повисоко кај пациенти со пародонтопатија, компарирано со оние кои немаат гингивална инфламација Pederson (40 ).

Според Ebersole 1997 (11) нивото на Ц - реактивниот протеин е повисоко кај пациенти со егзацербација на инфламаторниот процес и после 1-2 годишен третман со медикаменти, нивото на Ц - реактивниот протеин се намалува.

Noack (36) воочил дека нивото на Ц - реактивниот протеин се зголемува во зависност со зголемувањето на јачината на пародонталната болест.

*Цел на ӣрудой̄*

---

## ЦЕЛ НА ТРУДОТ

---

Респектирајќи ги претходно споменатите наоди и сознанија ја формиравме целта на трудот:

- Преку реализација на клиничко - биохемиските параметри, всушност дијагностичко - патогенетските маркери, од индикативен карактер да се спроведе можна квантификација на гингивалниот флуид, зависно од интензитетот на гингивалниот инфламаторен одговор, како и да се одредат вредностите на еластазата, алфа 1 антитрипсинот, алфа 2 макромобулинот и Ц - реактивниот протеин во истиот и нивната зависност од степенот и прогресијата на гингивалната инфламација, односно прогресија на пародонталната болест.

*Материјал и метод на работа*

---

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

---

За реализација на поставената цел на Клиниката за болести на устата и пародонтот беа проследени 80 пациенти, поделени во две групи.

Во првата група беа опфатени 40 пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација на возраст од 15 до 20 години.

Во втората група беа опфатени 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест на возраст од 20-65 години.

Дијагнозата беше поставена врз база на анамнестички податоци, клинички преглед и рентгенолошки наод.

Како контролна група ни послужија 40 пациенти без клинички знаци на гингивална инфламација и пародонтална болест.

Кај сите пациенти беа направени клинички и параклинички испитувања.

Клинички беа проследени следните параметри :

I индекс на дентален плак по **Silness Loe** ( 1963 ), според кој присуството и количината на денталниот плак е вреднувано од 0-3 ( ИДП ).

0 - нема плак во гингивалната третина на забната коронка.

1 - плакот е дистрибуиран покрај маргиналната гингива, при што може да се детектира со сонда или пак по пат на боење.

2 - присуство на плак во гингивалниот сулкус или пародонталниот џеб, при штој е видлив и со голо око.

3 - големо количество плак, кој го исполнува потполно гингивалниот сулкус или пародонталниот џеб, при што и интерденталниот септум е исполнет со плак.

II индекс на гингивална инфламација по **Loe – Silness** ( 1964 ), според кој гингивалната инфламација е степенувана од 0-3 ( ИГИ ).

0 - нормална гингива, гингивата е бледорозева, цврста со ситно зрнеста структура.

1 - блага инфламација, гингивалниот раб е со поцрвен колоритет од нормалниот, при што постои благ едем и зголемено количество на ексудат во гингивалниот сулкус. Нема крвање при сондирање.

2 - умерена инфламација, гингивата е хиперемична до изразит едем и зголемување на слободната гингива. При благ притисок со сонда се јавува крвање.

3 - силна инфламација, гингивата е со хиперемичен или ливиден колоритет, со назначен едем, а можно е и постоење на улцерации на гингивата. Постои тенденција за спонтано крвање.

III Пародонтален индекс по **Ramfjord** ( 1959,1967 ), според кој се одредува состојбата на пародонтот и се изразува од 4-6 ( PDI ). Се утврдува со мерење на растојанието од емајлово - цементната граница до дното на пародонталниот џеб.

4 - растојание од емајлово - цементната граница до дното на пародонталниот џеб од 3 mm.

5 - растојание од емајлово - цементната граница до дното на пародонталниот џеб од 3-6 mm.

6 - растојание од емајлово - цементната граница до дното на пародонталниот џеб изнесува повеќе од 6 mm.

По извршениот клинички преглед и нотирањето на индексните вредности ( ИДП, ИГИ И ПДИ ), кај сите групи беше

собран гингивален флуид со употреба на Whatman 3MM Chromatography филтер хартија.

За да биде избегната контаминацијата на гингивалниот флуид, површините од каде што беа земени примероците, внимателно беа изолирани од плунката. Пред почетокот на анализата филтер хартијата беше исечена на парчиња со димензија од 1x5 mm и беше измерена на аналитичка вага, со што беше определена нејзината тежина. Добиената вредност ни користеше како стандардна големина за сите понатамошни мерења. Потоа хартијата беше внесена во гингивалниот сулкус, односно пародонталниот џеб се додека не беше почувствуван отпор и беше оставена тука 30 секунди. Откако на хартијата беше собран гингивалниот флуид, таа беше извадена и повторно беше измерена на вагата. Разликата на измерената вредност е всушност волуменот на собраниот гингивален флуид.

По ова хартијата беше ставена во микрофуга, беше елуирано со 1 милиметар фосфатен пуфер ( PBS ) и беше центрифугирана 60 минути на собна температура. На крајот филтер хартијата беше фрлена, а до испитувањето елуатот беше чуван на минус 30 целзиусови степени.

Потоа беа спроведени параклинички испитувања кај сите групи на пациенти.

Тие се состоеа во одредување на :

I Концентрацијата на еластазата во гингивалниот флуид;

II Концентрацијата на алфа 1 анти трипсинот во гингивалниот флуид;



III Концентрацијата на алфа 2 макроглобулинот во гингивалниот флуид;

IV Концентрацијата на Ц - реактивниот протеин во гингивалниот флуид.

### **ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА НИВОТО НА ЕЛАСТАЗАТА И НА АЛФА 2 МАКРОГЛОБУЛИНОТ ВО ГИНГИВАЛНИОТ ФЛУИД**

За одредување на еластазата во гингивалниот флуид се користи имунотурбидиметриска метода. Гингивалниот флуид се собира во стерилни кивети со EDTA. Принципот се базира на тоа да латекс партикулите се обложени со фрагменти од антителата против хуманата полиморфонуклеарна еластаза. Доколку еластазата е присутна доаѓа до аглутинација на партикулите и се интензивира турбидитетот во реакциските кивети.

Промената во турбидитетот се мери на фотометар, а интензитетот е право пропорционален со концентрацијата на еластазата во примерокот. Методата е во потполност автоматизирана. Нормалната вредност за еластазата е 37-63 mg/l, а за алфа 2 макроглобулинот е 0,4 – 8,8 g/l.

**ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА НИВОТО НА АЛФА 1  
АНТИТРИПСИНОТ И Ц - РЕАКТИВНИОТ ПРОТЕИН ВО  
ГИНГИВАЛНИОТ ФЛУИД**

За одредување на алфа 1 антитрипсинот и Ц - реактивниот протеин во гингивалниот флуид се користи имуно турбидиметриска метода. Хуманиот алфа 1 антитрипсин и Ц - реактивниот протеин формираат преципитати со специфичен антисерум, кој се одредува турбодиметриски на 340 nm. Методата се изведува автоматизирано на апарат Roche наречен Integra 700. Нормални вредности за алфа 1 антитрипсинот се 0,9-2 g/l, а за Ц - реактивниот протеин е < 5 mg/l.

## СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Сите добиени резултати се статистички обработени, преку примена на Студентовиот „ t “ - тест за сигнификантност на разликите на вредностите.

Добиените резултати се компарирани помеѓу контролната и двете испитувани групи. За овие вредности и од контролната група и од испитуваните групи е пресметувана средна аритметичка големина (  $\bar{X}$  ), стандардна девијација (  $SD$  ) и стандардна грешка (  $SE$  ) по следните формули :

$$\bar{H} = \frac{\sum a}{n}$$

каде  $a$  - поединечни резултати;

$n$  - бројот на случаите во секоја група и

$\bar{x}$  - средна големина т.е. величина

$$SD = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

каде  $d$  - ја означува разликата помеѓу поединечните резултати и средната вредност

$\sum d^2$  - го означува збирот на разликите помеѓу поединечните резултати и средната вредност

$SD$  - стандардна девијација

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

каде  $SD$  - стандардна девијација

$n$  - бројот на поединечните случаи во секоја група и

$SE$  - стандардна грешка.

Сигнификантноста на разликите на вредностите е одредувана преку Студентовата „t“ дистрибуција, а соодветната „t“ вредност е пресметувана по формулата :

$$t = \frac{X_1 - X_2}{SD_{x_1 - x_2}} \quad SD_{x_1 - x_2} = \sqrt{\frac{n_1 SD_1^2 + n_2 SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \times \frac{m_1 + m_2}{m_1 \times m_2}$$

каде  $X_1$  - средна аритметичка големина на една група;

$X_2$  - средна аритметичка големина на втората група;

$SD_1$  - стандардна девијација на една група;

$SD_2$  - стандардна девијација на втората група;

$n_1$  - вкупен број на индивидуални големини на едната група;

$n_2$  - вкупен број на индивидуални големини на втората група.

Добиените „t“ вредности, во зависност од бројот на степени на слобода (df) која се пресметува по формулата :  $df = n_1 + n_2 - 2$ , се спроведувани со вредностите за „t“ дадени во Appendix V од книгата на Стохтон, ( 1963 ) за разликите на вредностите помеѓу испитуваните групи ( 0,90-0,001 ), при што за степенот на сигнификантност се користени додатни статистички симболи : /0- несигнификантна, • - слабо сигнификантна, \* - умерено сигнификантна, \*\* високо сигнификантна, \*\*\* - многу високо сигнификантна разлика на вредностите.

За статистичка обработка на податоците користени се методите според Johnson Norman и Fred Leone ( 1964 ) и Bujasz ( 1974 ).

Зависноста помеѓу две статистички серии со нумерички обележја ја одредуваме со Pearson - овиот коефициент на корелација (кој се движи од -0 до +0).

*Резултати*

---

## РЕЗУЛТАТИ

**Табела број 1 Индекс на дентален плак (ИДП) по Silness Loe кај 40 здрави индивидуи без знаци на гингивална инфламација и пародонтална болест**

индекс	апсолутна фреквенција А	релативна фреквенција %
1	25	62.5
2	15	37.5

**Графикон број 1**

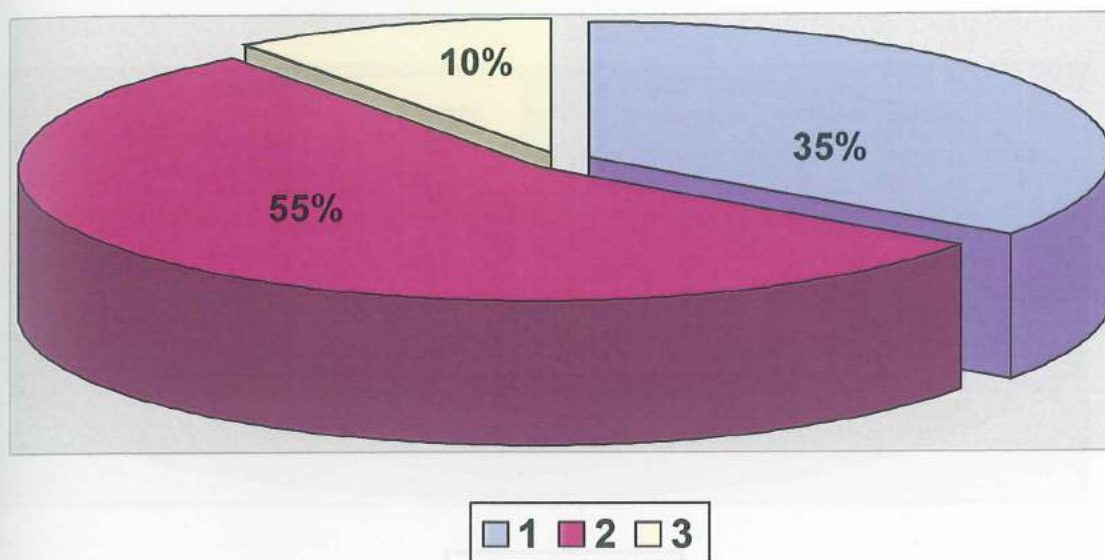


На табела број 1 и графикон број 1, даден е приказ на вредностите на индексот на денталниот плак кај контролната група, при што процентуално вредноста на индексот на денталниот плак 1 е застапен 62,5 %, а вредноста на индексот на денталниот плак 2 е застапен 37,5 %.

**Табела број 2 Индекс на дентален плак (ИДП) по Silness Loe кај 40 пациенти на возраст од 15 - 20 години со гингивална инфламација**

индекс	апсолутна фреквенција А	релативна фреквенција %
1	14	35.0
2	22	55.0
3	4	10.0

Графикон број 2

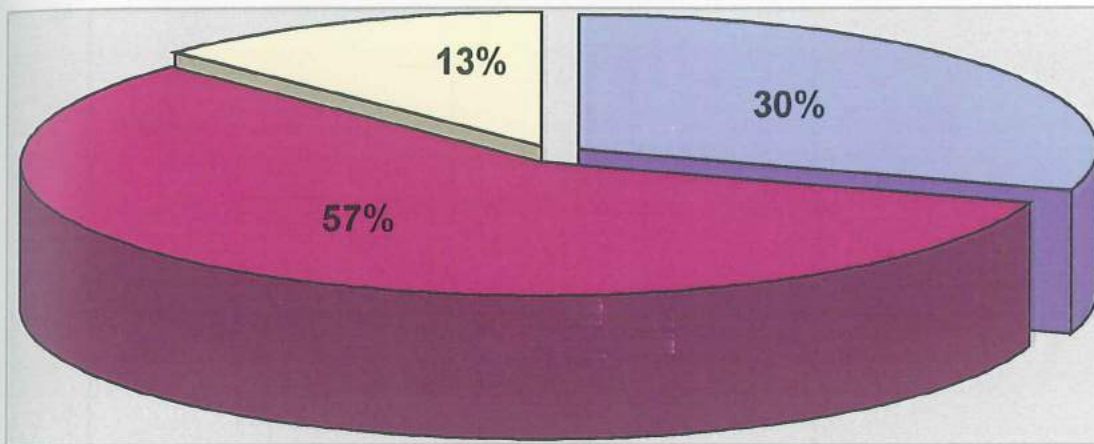


На табела број 2 и графикон број 2, даден е приказ на вредностите на индексот на денталниот плак кај првата испитувана група, при што вредноста на индексот на денталниот плак 1 е застапен 35,0 %, вредноста на индексот на денталниот плак 2 е застапен 55,0% и вредноста на индексот на денталниот плак 3 е 10,0 %.

**Табела број 3 Индекс на дентален плак (ИДП) по Silness Loe кај 40 пациенти на возраст од 20-65 години со пародонтална болест**

индекс	апсолутна фреквенција A	релативна фреквенција %
1	12	30.0
2	23	57.5
3	5	12.5

Графикон број 3



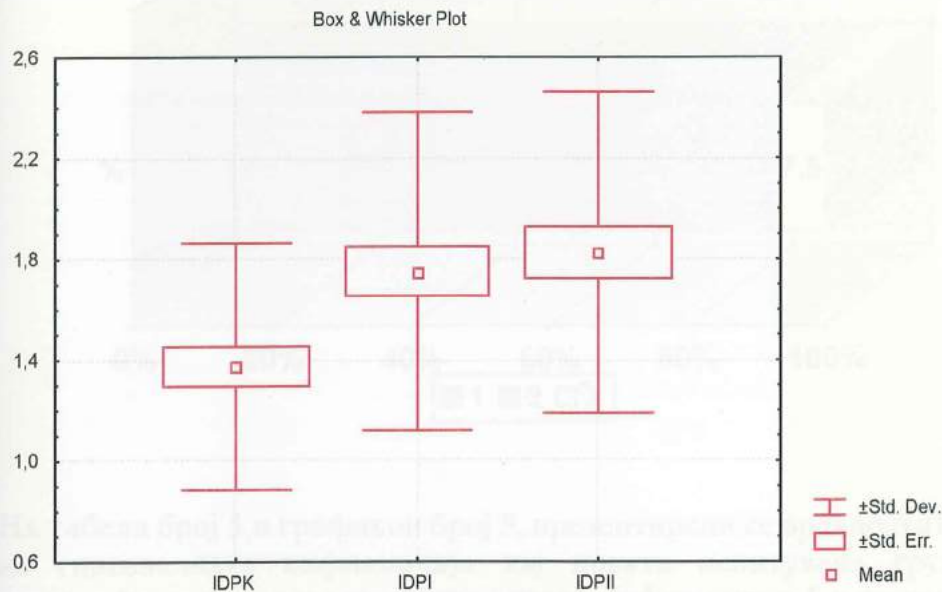
На табела број 3 и графикон број 3, даден е приказ на вредностите на индексот на денталниот плак кај втората испитувана група, при што вредноста на индексот на денталниот плак 1 е застапен 30,0 %, вредноста на индексот на денталниот плак 2 е застапен 57,5 %, а вредноста на индексот на денталниот плак 3 е застапен 12,5 %.

**Табела број 4 Просечни вредности на индексот на дентален плак кај испитуваните групи ( N = 40)**

	контролна група здрава гингива	со гингивална инфламација	со пародонтална болест
х	1,37	1,75	1,82
СД	0,49	0,63	0,63
СЕ	0,077	0,099	0,1



**Графикон број 4 Графички приказ на просечните вредности и стандардната девијација на вредностите на индексот на дентален плак кај контролната група- здрави особи и во групата на пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и дијагностицирана пародонтална болест**



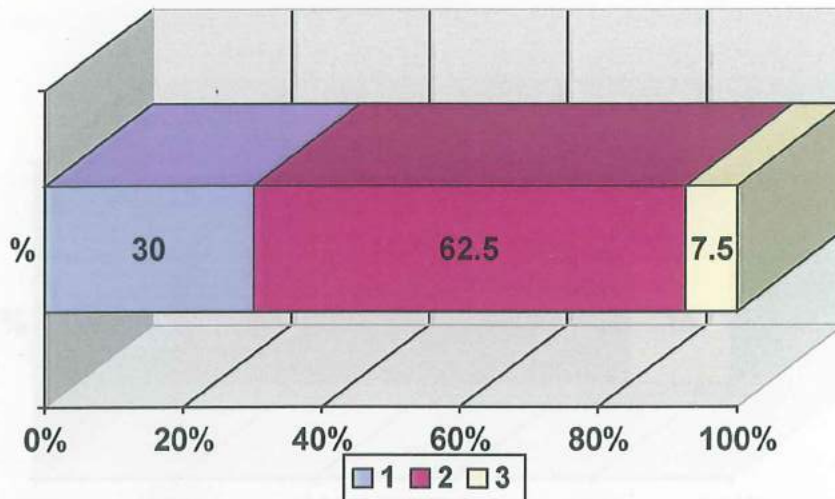
IDPK - индекс на дентален плак кај испитаници со здрава гингива  
 IDPI - индекс на дентален плак кај испитаници со гингивална инфламација  
 IDPII - индекс на дентален плак кај испитаници со дијагностицирана пародонтална болест

Анализата на разликата на просечните вредности на индексот на дентален плак кој се јавува помеѓу контролната група и групата на испитаници со знаци на гингивална инфламација со Student-ов  $t$  - тест покажува статистичка сигнификантност за  $p < 0.0018$  ( $t = 22,71$ ). Статистички сигнификантна е и разликата помеѓу средните вредности на индексот на дентален плак кај контролната група и испитаниците со пародонтална болест ( $p < 0.0018$  и  $t = 21,6$ ), ( Табела број 4; Графикон број 4 ).

**Табела број 5 Индекс на гингивална инфламација (ИГИ) по Loe-Silness кај 40 пациенти на возраст од 15 - 20 години со клинички знаци на гингивална инфламација**

индекс	апсолутна фреквенција A	релативна фреквенција %
1	12	30.0
2	25	62.5
3	3	7.5

Графикон број 5



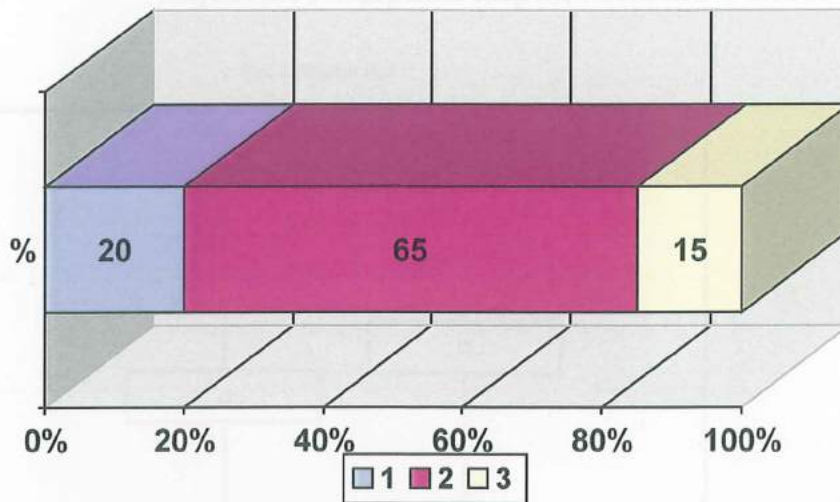
На табела број 5 и графикон број 5, презентирани се вредностите на индексот на гингивалната инфламација кај првата испитувана група, при што вредноста на индексот на гингивалната инфламација 1 е застапен со 30,0 %, вредноста на индексот на гингивалната инфламација 2 е застапен со 62,5 %, а вредноста на индексот на гингивална инфламација 3 е застапен со 7,5 %.

Според Pearson-овиот коефициент на корелација постои јака позитивна корелација помеѓу индексот на гингивалната инфламација по Loe-Silness и концентрацијата на еластаза во гингивалниот флуид кај пациентите со клинички знаци на гингивална инфламација ( $r = 0.61$ ).

Табела број 6 Индекс на гингивална инфламација (ИГИ) по Loe-Silness кај 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест

индекс	апсолутна фреквенција A	релативна фреквенција %
1	8	20.0
2	26	65.0
3	6	15.0

Графикон број 6

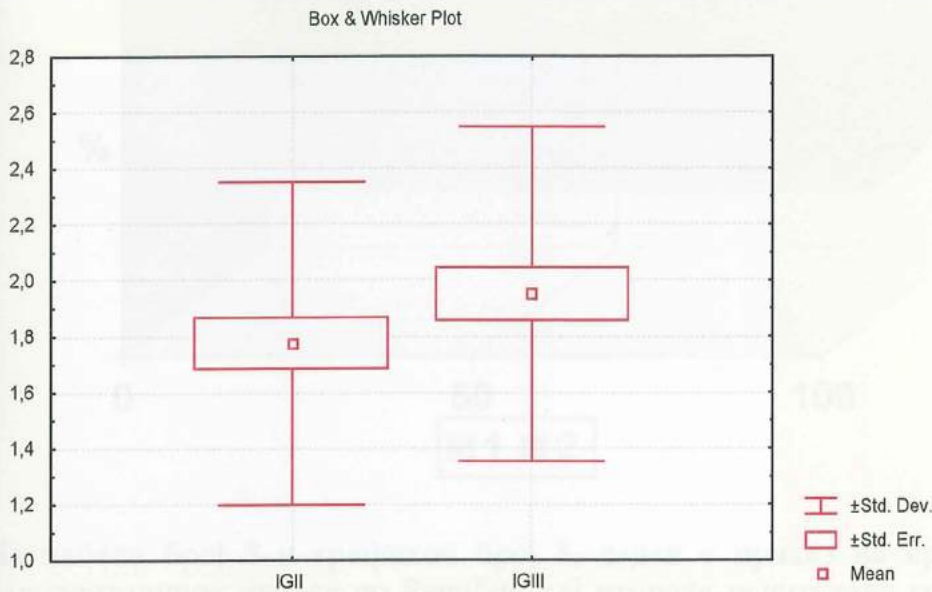


На табела број 6 и графикон број 6 презентирани се вредностите на индексот на гингивална инфламација кај втората испитувана група, при што вредноста на индексот на гингивална инфламација 3 има најголема застапеност од 65,0 %.

Табела број 7 Просечни вредности на индексот на гингивална инфламација кај испитуваните групи ( N = 40)

	со гингивална инфламација	со пародонтална болест
х	1,77	1,95
СД	0,576	0,597
СЕ	0,091	0,094

**Графикон број 7 Графички приказ на просечните вредности , стандардната девијација и стандардна грешка на вредностите на индексот на дентален плак кај испитуваните групи тоа кај пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и дијагностицирана пародонтална болест**



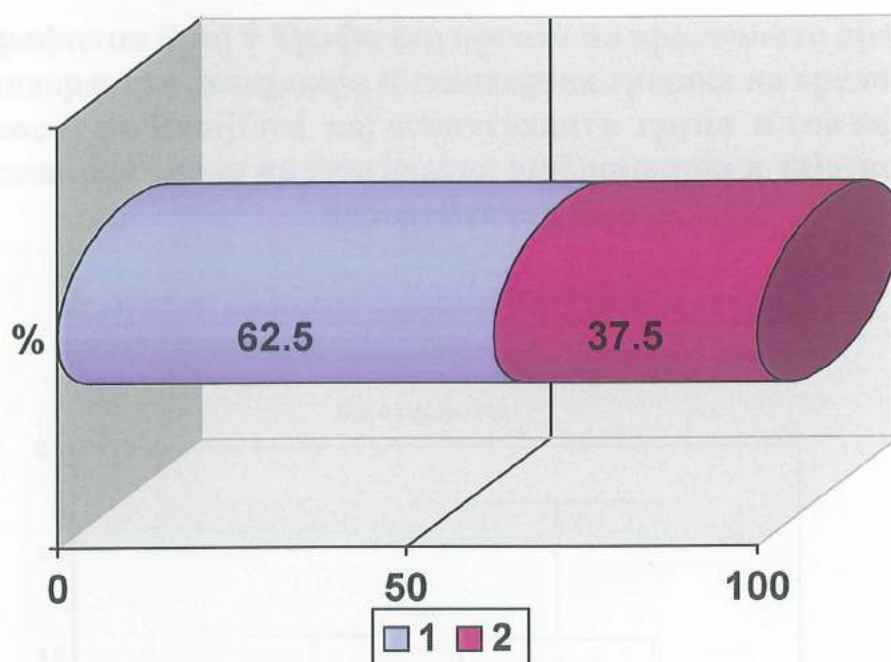
IGII - индекс на гингивална инфламација кај испитаници со клинички знаци со гингивална инфламација  
 IGIII - индекс на гингивална инфламација кај испитаници со дијагностицирана со пародонтална болест

Анализата на разликата на просечните вредности на индексот на гингивална инфламација која се јавува помеѓу групата на испитаници со знаци на гингивална инфламација и испитаниците со пародонтална болест со Студент-ов т - тест покажува статистичка не сигнификантност за  $p < 0.14$  ( $t = 1.08$ ), разликата се должи на случајност во нашиот примерок. ( Табела број 7; Графикон број 7 )

**Табела број 8 Пародонтален индекс по Рамфјорд (ПДИ) кај 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест**

индекс	апсолутна фреквенција А	релативна фреквенција %
4	25	62.5
5	15	37.5

Графикон број 8



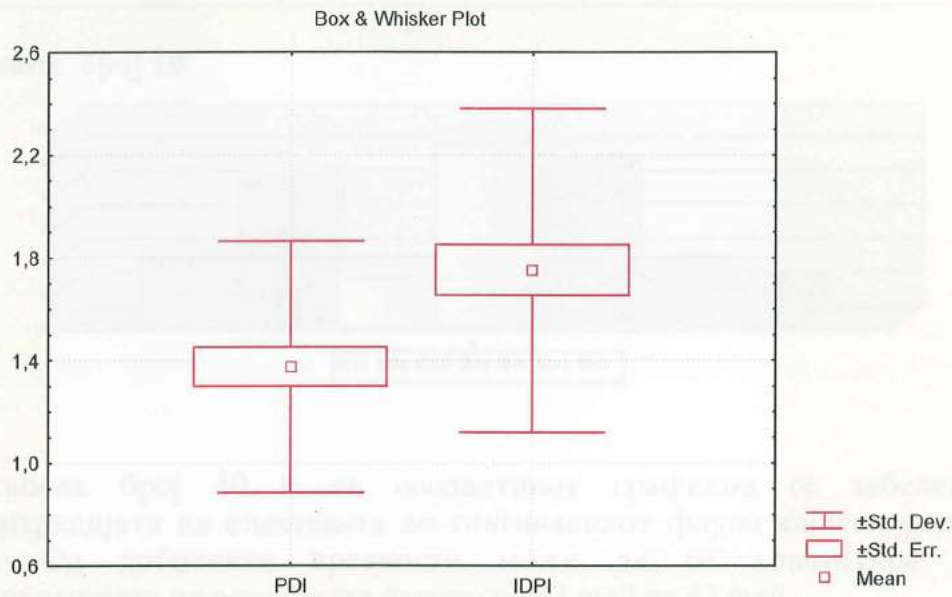
На табела број 8 и графикон број 8, даден е приказ на вредностите на пародонталниот индекс по Ramjford кај втората испитувана група, при што вредноста на пародонталниот индекс 4 е застапен 62,5 %, а вредноста на пародонталниот индекс 5 е застапен 37,5 %.

Според Pearson-овиот коефициент на корелација постои јака позитивна корелација помеѓу пародонталниот индексот по Ramjford и концентрацијата на еластаза и ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај пациентите со дијагностицирана пародонтална болест ( $r = 0.78$  и  $r = 0.65$ ).

**Табела број 9 Просечни вредности на индексот по Ramjford кај испитуваните групи ( N = 40)**

	со гингивална инфламација	со пародонтална болест
х	1,77	1,37
СД	0,576	0,49
СЕ	0,091	0,0775

**Графикон број 9** Графички приказ на просечните вредности, стандардната девијација и стандардна грешка на вредностите на индексот по Ramjford кај испитуваните групи и тоа кај пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и дијагностицирана пародонтална болест

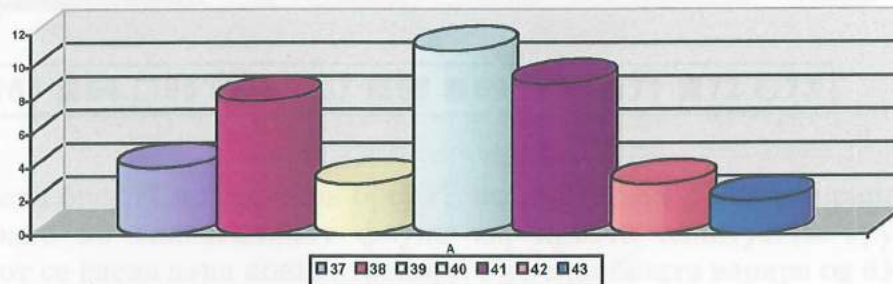


Анализата на разликата на просечните вредности по Ramjford која се јавува помеѓу групата на испитаници со знаци на гингивална инфламација и испитаниците со пародонтална болест со Student-ов  $t$  - тест покажува статистичка сигнификантност за  $p < 0.0013$  ( $t = 10.08$ ), (Табела број 9; Графикон број 9).

**Табела број 10 Концентрација на еластаза во гингивален флуид кај 40 здрави индивидуи без клинички знаци на гингивална инфламација и пародонтална болест**

еластаза $\mu\text{g/l}$	апсолутни фреквенции	релативни фреквенции %
37	4	10.0
38	8	20.0
39	3	7.5
40	11	27.5
41	9	22.5
42	3	7.5
43	2	5.0

**Графикон број 10**

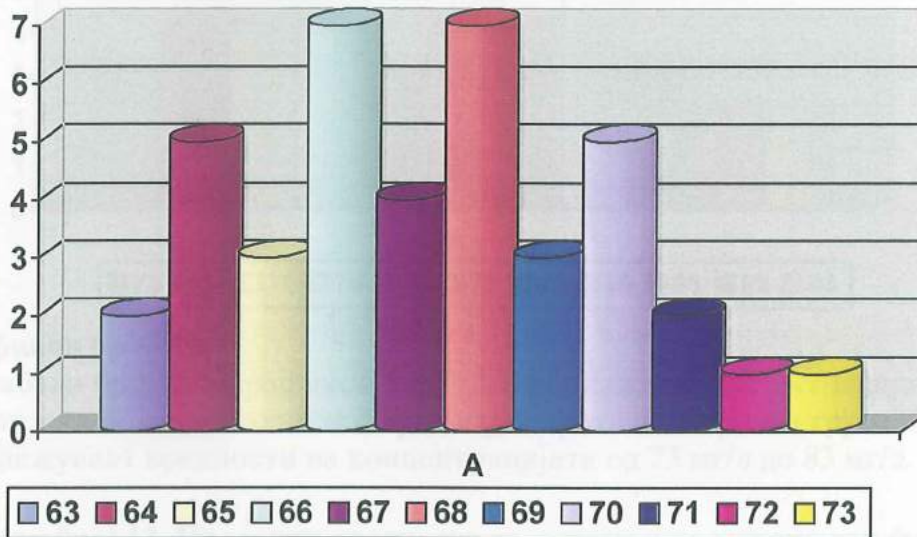


На табела број 10 и на соодветниот графикон се забележува концентрацијата на еластазата во гингивалниот флуид кај контролната група. Од добиените вредности може да се констатира дека концентрацијата на еластазата варира од 37 mg/l до 43 mg/l.

**Табела број 11 Концентрација на еластаза во гингивален флуид кај 40 пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација**

еластаза $\mu\text{g/l}$	апсолутни фреквенции	релативни фреквенции %
63	2	5.0
64	5	12.5
65	3	7.5
66	7	17.5
67	4	10.0
68	7	17.5
69	3	7.5
70	5	12.5
71	2	5.0
72	1	2.5
73	1	2.5

Графикон број 11

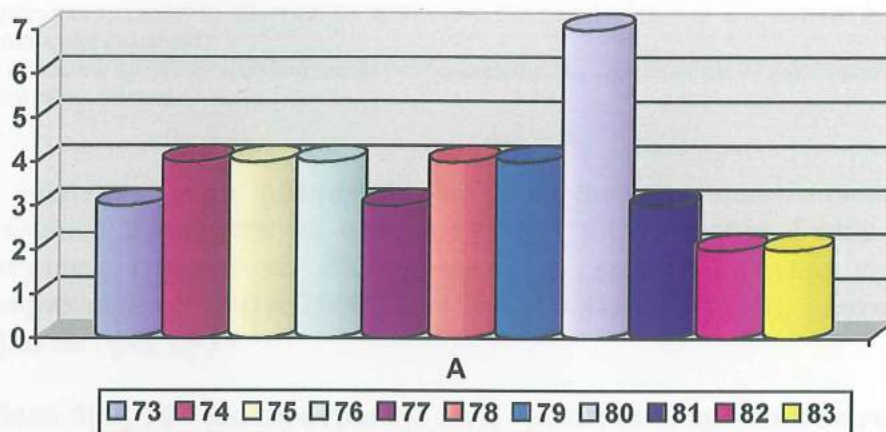


На табела број 11 и графикон број 11, презентирани се концентрацијата на еластазата во гингивалниот флуид кај првата испитувана група. Од приказот се гледа дека концентрацијата на еластазата варира од 63 mg/l до 73 mg/l.

**Табела број 12 Концентрација на еластаза во гингивален флуид кај 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест**

еластаза $\mu\text{g/l}$	апсолутни фреквенции	релативни фреквенции %
73	3	7.5
74	4	10.0
75	4	10.0
76	4	10.0
77	3	7.5
78	4	10.0
79	4	10.0
80	7	17.5
81	3	7.5
82	2	5.0
83	2	5.0





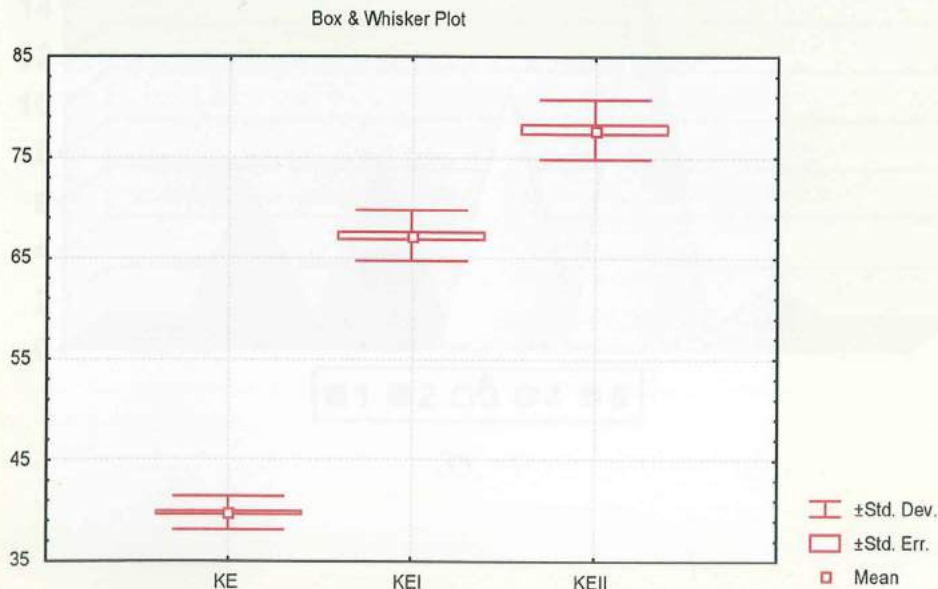
Графикон број 12

На табела број 12 и графикон број 12, е прикажана концентрацијата на еластазата во гингивалниот флуид кај втората испитувана група. Се забележуваат вредности на концентрацијата од 73 мг/л до 83 мг/л.

Табела број 13 Просечни вредности на еластаза во гингивален флуид кај испитуваните групи ( N = 40)

	контролна група здрава гингива	со гингивална инфламација	со пародонтална болест
х	39,7	67,27	77,77
СД	1,66	2,53	2,92
СЕ	0,26	0,4	0,46

Графикон број 13 Графички приказ на просечните вредности, стандардната девијација и стандардната грешка на еластаза во гингивалниот флуид кај контролната група и во групите на пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и дијагностицирана пародонтална болест



KE- просечна вредност на еластаза во гингивален флуид кај здрави лица  
 KEI-просечна вредност на еластаза во гингивален флуид кај пациенти со клинички знаци на гинивална инфламација  
 KEII - просечна вредност на еластаза во гингивален флуид кај пациенти со дијагностицирана пародонтална болест

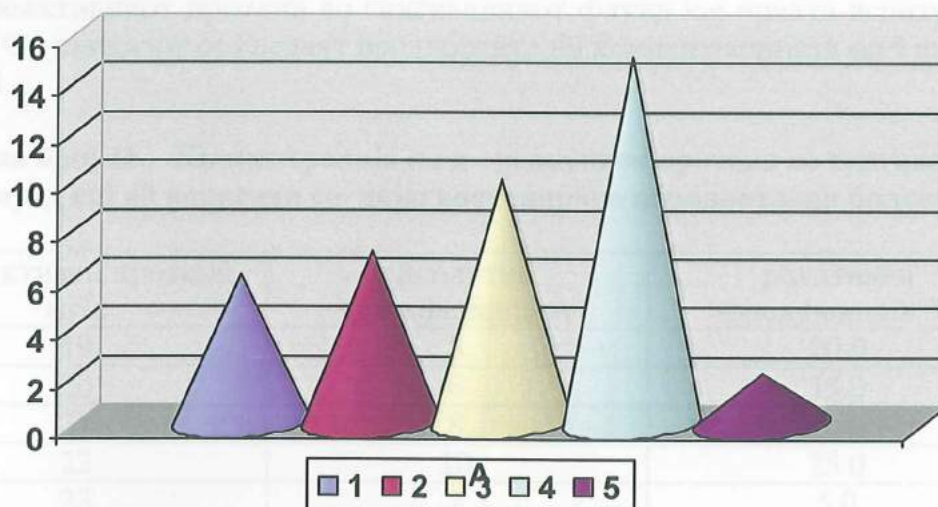
Анализата на разликите кои се јавуваат во нашето испитување на просечните вредности на еластазата во гингивалниот флуид во трите испитувани групи со Student-ов  $t$  - тест покажуваа статистичка сигнификантност за  $p < 0.0000$  ( $t = 53,4$ ;  $t = 41,4$  и  $t = 62,9$ ). ( Табела број 13; Графикон број 13 )

**Табела број 14 Концентрација на ц - реактивен протеин во гингивален флуид кај 40 здрави индивидуи без клинички знаци на гингивална инфламација и пародонтална болест**

ц-реактивен протеин мг/л	апсолутна фреквенција A	релативна фреквенција %
1	6	15.0
2	7	17.5
3	10	25.0
4	15	37.5
5	2	5.0

Табела број 14 и соодветниот графикон е дадена концентрацијата на Ц-реактивниот протеин во гингивален флуид кај контролната група. Од презентираниите податоци се гледа дека е евидентирана најголема концентрација од 5 mg/l.

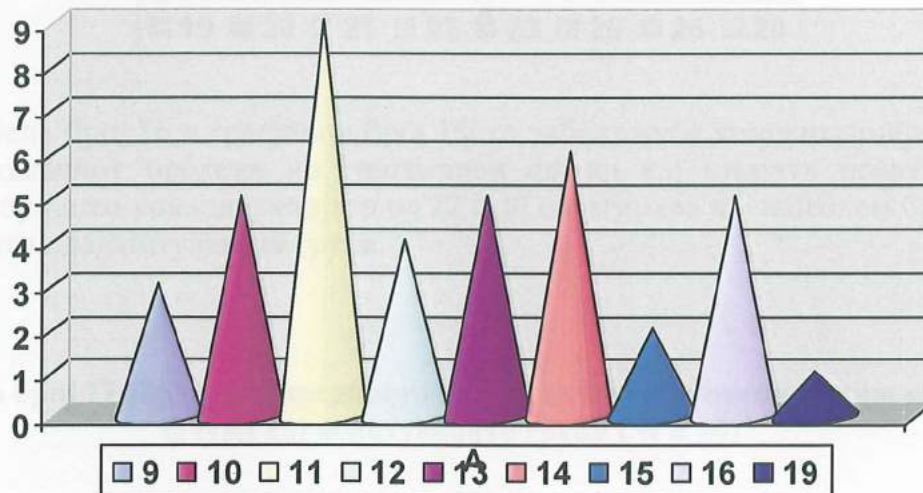
**Графикон број 14**



Табела број 15 Концентрација на ц - реактивен протеин во гингивален флуид кај 40 пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација

ц-реактивен протеин мг/л	апсолутна фреквенција А	релативна фреквенција %
9	3	7.5
10	5	12.5
11	9	22.5
12	4	10.0
13	5	12.5
14	6	15.0
15	2	5.0
16	5	12.5
19	1	2.5

Графикон број 15

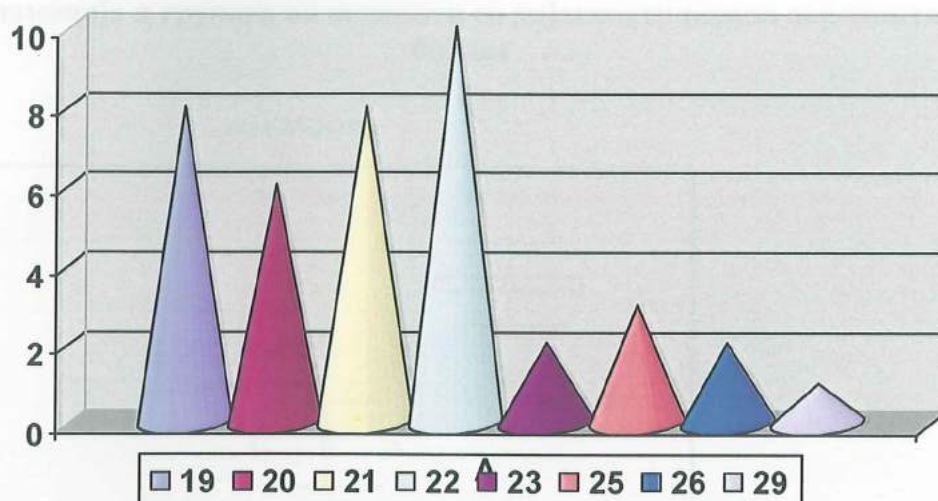


На табела број 15 и графикон број 15, даден е приказ на концентрацијата на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај првата испитувана група. Од приказот се гледаат вредностите на концентрацијата од 9 mg/l до 19 mg/l.

Табела број 16 Концентрација на ц - реактивен протеин во гингивален флуид кај 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест

ц-реактивен протеин мг/л	апсолутна фреквенција А	релативна фреквенција %
19	8	20.0
20	6	15.0
21	8	20.0
22	10	25.0
23	2	5.0
25	3	7.5
26	2	5.0
29	1	2.5

Графикон број 16

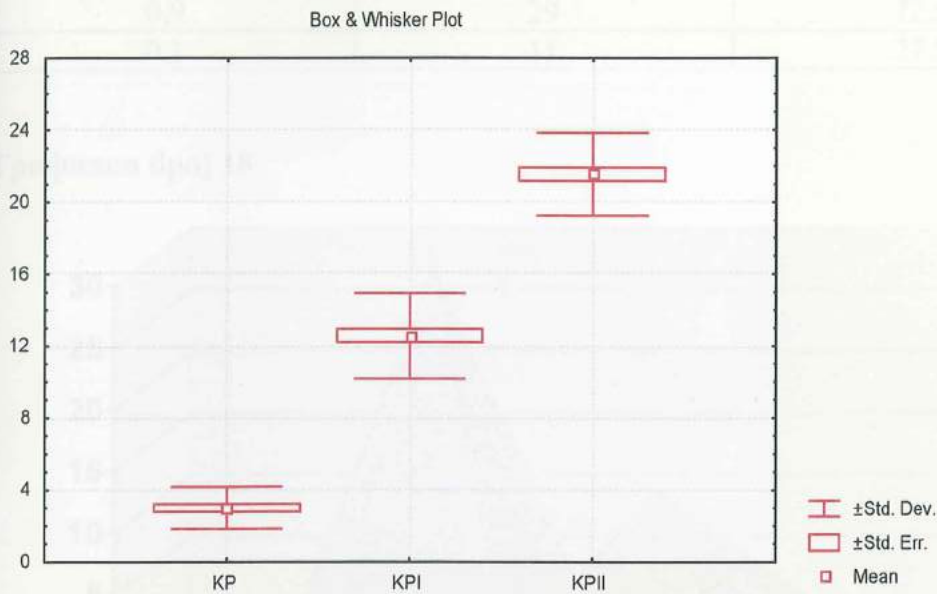


Од табела број 16 и графикон број 16, се забележува концентрацијата на Ц-реактивниот протеин во гингивален флуид кај втората испитувана група, при што концентрацијата од 22 mg/l е нотирана кај најголем број на пациенти од испитуваната група.

Табела број 17 Просечни вредности на ц-реактивен протеин во гингивален флуид кај испитуваните групи ( N = 40)

	контролна група здрава гингива	со гингивална инфламација	со пародонтална болест
х	3,0	12,55	21,55
СД	1,76	2,37	2,29
СЕ	0,18	0,37	0,36

**Графикон број 17 Графички приказ просечните вредности на ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај контролната група, испитуваната група пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и групата на пациенти со дијагностицирана пародонтална болест**



KP- просечни вредности на ц-реактивен протеин кај здрави лица  
 KPI - просечни вредности на ц-реактивен протеин кај пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација  
 KPII - просечни вредности на ц-реактивен протеин кај пациенти со дијагностицирана пародонтална болест

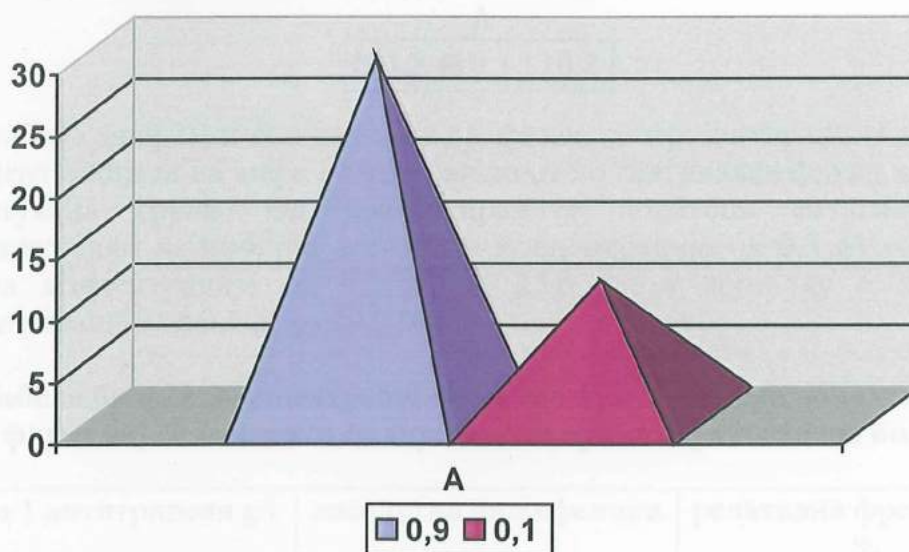
Анализата на разликите на просечните вредности кои се појавуваат за ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид во трите испитувани групи со Student-ов  $t$ -тест покажува статистичка сигнификантност за  $p < 0.0000$  ( $t = 46,0$ ;  $t = 35,9$  и  $t = 43,9$ ). (Табела број 17; Графикон број 17)

група	абсоlutна концентрација	релативна концентрација
0,3	24	63,0
0,1	4	10,0
0,2	10	25,0

**Табела број 18 Концентрација на алфа 1 антитрипсин во гингивален флуид кај 40 здрави индивидуи без клинички знаци на гингивална инфламација и пародонтална болест**

алфа 1 антитрипсин g/l	апсолутни фреквенции	релативни фреквенции %
0,9	29	72,5
0,1	11	27,5

**Графикон број 18**

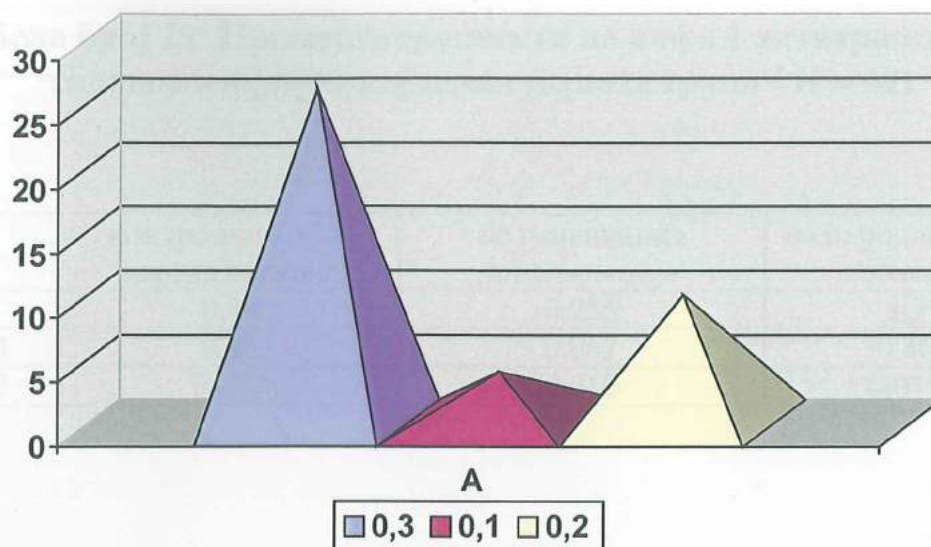


Табела број 18 и графикон број 18, овозможува приказ на концентрацијата на алфа 1 антитрипсин кај контролната група. Од приказот се гледа дека процентуално е застапена концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот од 0,9 g/l со 72,5 %, а концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот од 0,1 g/l со 27,5 %.

**Табела број 19 Концентрација на алфа 1 антитрипсин во гингивален флуид кај 40 пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација**

алфа 1 антитрипсин g/l	апсолутни фреквенции	релативни фреквенции %
0,3	26	65,0
0,1	4	10,0
0,2	10	25,0

Графикон број 19

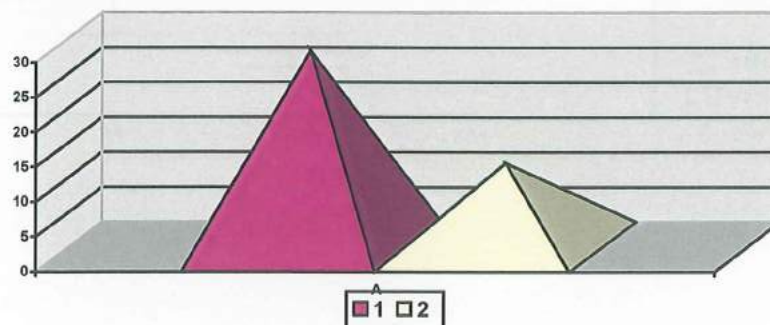


На табела број 19 и соодветниот графикон се презентирани податоци за концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот во гингивален флуид кај првата испитувана група. Од презентираниите податоци се гледа дека процентуално најмногу е застапена концентрација од 0,3 g/l со 65,0 %, потоа концентрација од 0,2 g/l со 25,0 %, а најмалку е застапена концентрација од 0,1 g/l со 10,0 %.

Табела број 20 Концентрација на алфа 1 антитрипсин во гингивален флуид кај 40 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест

алфа 1 антитрипсин g/l	апсолутни фреквенции	релативни фреквенции %
1	28	70.0
2	123	30.0

Графикон број 20

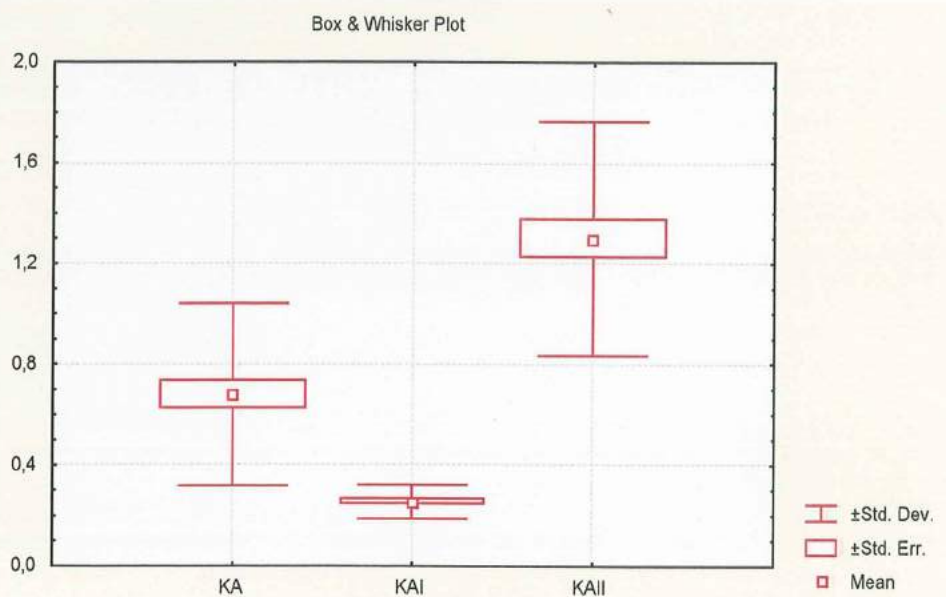


На табела број 20 и графикон број 20, е прикажана процентуалната застапеност на концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот во гингивален флуид кај втората испитувана група. Од табелата и соодветниот графикон се гледа дека концентрацијата на алфа 1 антитрипсин од 1 g/l е застапена 70,0 %, а концентрацијата на алфа 1 антитрипсин од 2 g/l е застапена 30 %.

**Табела број 21 Просечни вредности на алфа 1 антитрипсин во гингиваленфлуид кај испитуваните групи ( N = 40)**

	контролна група здрава гингива	со гингивална инфламација	со пародонтална болест
x	0,68	0,255	1,3
СД	0,36	0,067	0,46
СЕ	0,057	0,010	0,079

**Графикон број 21 Графички приказ на просечните вредности на алфа 1 антитрипсин во гингивалниот флуид во групите на здрави лица, пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и пациенти со дијагностицирана пародонтална болест**





KA- просечна вредност на алфа 1 антитрипсин кај здрави лица

KA1- просечна вредност на алфа 1 антитрипсин кај пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација

KAII- просечна вредност на алфа 1 антитрипсин кај пациенти со дијагностицирана пародонтална болест

Анализата на разликите која се појавува во текот на нашето испитување на просечните вредности на алфа 1 антитрипсинот во гингивалниот флуид помеѓу контролната група и групата на пациенти со дијагностицирана пародонтална болест со Student-ов  $t$  - тест покажува статистичка сигнификантност за  $p < 0,0000$  ( $t = 91,4$ ). Статистички сигнификантна е и разликата на просечните вредности на алфа 1 антитрипсин од испитуваната група на пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација и пациенти со дијагностицирана пародонтална болест за  $p < 0,00017$  ( $t = 23,7$ ). ( Табела број 21; Графикон број 21 )

*Дискусија*

---

## ДИСКУСИЈА

---

Пародонтопатиите се почесто сè причина за екстракција на забите. Доколку се рангираат причините за екстракција на забите, пародонтопатиите го имаат приматот пред кариесот и неговите компликации.

Респектирајќи го современиот терапевски пристап на пародонталната болест ( регенеративни периохирушки интервенции ), сметаме дека превентивата и раната дијагноза на пародонталната болест се од непроценливо значење.

Кај најголем број од пациенти со пародонтопатија, иницијалните лезии во пародонциумот поминуваат асимптоматски. Поради тоа, дијагнозата на пародонталната болест најчесто ја поставуваме во нејзиниот клинички манифестен стадиум, кога и терапевските можности се веќе ограничени.

Претходно наведените податоци ја наметнуваат потребата од барање на нови суптилни параметри кои што ќе ни ја олеснат дијагностичката постапка на ова заболување.

Количеството на гингивалниот флуид, како продукт на маргиналниот пародонциум, секако дека може да биде еден од параметрите кои ќе ја олеснат дијагностичката постапка на пародонталната болест.

Но уште посуптилен параметар би било одредувањето на квалитативните карактеристики на течноста во гингивалниот сулкус. Од големо значење се продуктите на одбрамбените клетки ( неутрофилните гранулоцити, полиморфонуклеарните леукоцити), коишто учествуваат во првата одбрамбена линија при продор на

бактериски антиген материјал од денталниот плак. Тие продукти се ензими, протеини и вазоактивни материи. Еластазата, алфа 1 антитрипсинот, алфа 2 макроглобулинот се присутни во гингивалниот флуид уште при иницијалната пародонтална лезија. Од тука произлегува и значењето на нивното одредување во сулкусната течност.

Во своите студии Lamster и сор. (30), Villea и сор. (48) го проследиле можното влијание на различните супстанции, пред се ензими, присутни во гингивалниот флуид, врз прогресијата на пародонталната болест.

Во голем број на стручни и научни публикации (7), се обрнува внимание не само на корелацијата помеѓу нивото на ензимите во гингивалниот флуид и прогресијата на пародонтопатијата, туку и на корелацијата помеѓу нивното ниво и регресијата на клиничката симптоматологија на пародонталната болест. Поради тоа овие супстанции можат да бидат суптилен индикатор, кој што ќе даде одговор на прашањето : дали нашата терапија била соодветна или пак е потребен ретретман на болеста ?

Ензимите и протеините во гингивалниот флуид можат да се вклучат како основни компоненти во проучувањето на патогенетските механизми, но и да се втемелат во поставувањето на нови дијагностички тестови, како и клинички испитувања.

Објавени се повеќе научни и стручни публикации (42), во кои се потврдува корелацијата на зголемените вредности на еластазата, алфа 1 антитрипсинот, алфа 2 макроглобулинот и на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај пациенти со гингивална инфламација и пародонтална болест.

Во реализираната испитувања на нашиот материјал, за концентрацијата на еластазата во гингивалниот флуид кај пациенти со клинички знаци на гингивална инфламација, регистриравме сигнификантно ( $p < 0,0000$ ) поголеми вредности на овој ензим во споредба со неговите вредности кај испитаници од контролната група.

Нашите резултати, кој што се однесуваат на нивото на еластазата во гингивалниот флуид кај испитаниците со инфламира на гингива се во согласност со наодите на Armitage и сор. (2), Smith и сор. (43).

Статистичката анализа на нашите резултати како и Pearson – овиот коефициент, несомнено ја потврдуваат позитивната корелација помеѓу зголемената концентрација на еластазата и развојот на клиничките знаци на гингивалната инфламација.

Во прилог на ова, одат и испитувањата на Негман и сор. (19), според кои порастот на еластазата, при гингивална инфламација е високо сигнификантен и е во позитивна корелација со интензивирањето на степенот на инфламацијата.

Респектирајќи ги сознанијата на голем број автори и нивните согледувања за зголеменото количество на еластазата во гингивалниот флуид во текот на инфламаторната реакција, Cimassoni и сор. (7) и Giannopoulou и сор. (15), истакнале дека реакцијата е резултат на паралелниот пораст на бројот на полиморфонуклеарните леукоцити во гингивалниот сулкус.

Според Attstrom и сор. (4), фагоцитозата како една од функционалните карактеристики на полиморфонуклеарите се стимулира со плак акумулацијата.

Преовладува мислењето дека полиморфонуклеарните леукоцити се повеќе присутни во инфламираната гингива и нивниот зголемен број придонесува во зголемувањето на нивото на еластазата во гингивалниот флуид.

Во експериментите на Thibe и сор. (47), се истакнува дека еластазата повеќе перзистира во интактните полиморфонуклеарни леукоцити во гингивалниот сулкус и тие непрекинато ослободуваат слободна еластаза во гингивалниот флуид.

Во текот на гингивалната инфламација бројот на полиморфонуклеарните леукоцити е зголемен како одговор кон хемотактичниот фактор, продуциран директно од гингивалната микрофлора или индиректно преку активацијата на комплементот.

Еластазата во гингивалниот флуид, е присутна во неколку форми и тоа како слободен ензим, во комплекс со антипротеазите ( алфа 1 антитрипсин, алфа 2 макроглобулин ) и во самите полиморфонуклеарни леукоцити. Слободната еластаза се претпоставува дека го деградира пародонталниот ткивен комплекс и може да биде присутна во гингивалниот флуид или да отсутствува.

Меѓутоа слободната еластаза ги манифестира своите ефекти локално, веднаш по нејзиното ослободување од инфламаторните клетки и пред нејзиното блокирање од антипротеазниот комплекс.

Протективната улога на тој комплекс е инсуфициентна поради присуството на слободните кислородни радикали, кои што се продукт на стимулираните полиморфонуклеарни леукоцити Weiss и сор. (49).

Palcanis и сор. (39) во својата лонгитудинална студија ја демонстрирале позитивната врска меѓу количеството и активноста на еластазата со инфламацијата и губитокот на атечмент.

Gustaffsson и сор. (16) констатирале дека еластазната активност е во корелација со длабочината на пародонталните цепови и е независна од инфламацијата, додека податоците на Daganу и сор. (9) укажале на појаката поврзаност на еластазната активност со инфламацијата.

Во текот на нашето испитување регистриравме статистички сигнификантно ( $p < 0,001$ ) повисоко ниво на еластазата во гингивалниот флуид, кај пациенти со иницијална пародонтопатија, во споредба со нејзиното ниво кај контролната група. И Pearson-овиот коефициент покажа позитивна корелација помеѓу нивото на еластазата и пародонталниот индекс по Ramfjord.

Нашите резултати се во согласност со наодите на Armitage и сор. (2), кои укажуваат на покачена концентрација на еластазата и позитивна корелација помеѓу нејзиното ниво во гингивалниот флуид и индексните вредности (ИДП, ИГИ, ПДИ).

Зголемената концентрација на еластазата во гингивалниот флуид кај пациенти со дијагностицирана пародонтална болест е резултат на ослободувањето на еластазата од полиморфонуклеарните леукоцити кои се наоѓаат во пародонталниот цеп.

Ваквите наоди ги толкуваме со тоа што овие клетки се стимулирани од бактериите на денталниот плак.

Полиморфонуклеарните леукоцити се поактивни кај оние пациенти кои имаат подлабоки пародонтални џепови и присуство на зголемен број на различни соеви на патогени бактерии.

Од голема важност е и улогата на цитокините и IL8 како активирачки фактори, кои што се наоѓаат во гингивалниот флуид Vicker (6).

Зголемувањето на полиморфонуклеарните леукоцити може да се посматра како протективен одговор против бактериската флора. Како и да е полиморфонуклеарните леукоцити се медијатори на ткивната деструкција во текот на пародонталната болест. Способноста на овие клетки да го оштетуваат ткивото е резултат на либерализацијата на кислородните метаболити и протеолитичките ензими - еластаза, колагеназа и гелатиназа. Особено еластазата предизвикува значителна деградација на врската помеѓу базалната мембрана и ламина процрија, проширување на интерцелуларните простори во епителот, прекин на базалната мембрана и губиток на колагенот во гингивалното ткиво.

Медијатор на инфламаторната реакција на гингивалното ткиво, којшто непосредно е поврзан со функцијата на еластазата, е алфа 1 антитрипсинот. Овој протеин којшто според својата функција е инхибитор на еластазата, делува и врз химотрипсинот, каликреинот, ренинот, урокиназите, плазминот и тромбинот. Но најзначајно инхибиторно дејство, алфа 1 антитрипсинот го остварува врз еластазата и колагеназата.



Eley и Cox (12) укажуваат на меѓусебната поврзаност на количеството на еластазата и алфа 1 антитрипсинот со клиничката презентација на пародонталната болест.

Figueredo и сор. (13) регистрирале зголемено ниво на алфа 1 антитрипсинот во гингивалниот флуид и кај пациенти со гингивална инфламација и кај пациенти со пародонтопатија. Разликата помеѓу вредностите на алфа 1 антитрипсинот, кај пациенти со гингивална инфламација и кај пациенти со пародонтопатија, не била статистички значајна.

Кај пациенти со пародонтопатија, Jochum и сор. (25), регистрирале зголемена концентрација на алфа 1 антитрипсинот, но оваа зголемена концентрација била независна од присуството на некои клинички знаци на инфламацијата. Поради тоа, авторите укажуваат дека сигнификантно зголеменото ниво на алфа 1 антитрипсинот во гингивалниот флуид може да биде ран показател за прогресивната пародонтална лезија.

Во текот на нашето испитување кај испитаници од контролната група, регистриравме присуство на алфа 1 антитрипсин во гингивалниот флуид.

Нивото на овој протеин кај пациенти со гингивална инфламација беше намалена, а кај пациенти со пародонтопатија сигнификантно зголемена (  $p < 0,0000$  ), во споредба со неговото ниво кај контролната група.

Нашите резултати за концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот, се во согласност со наодите на Huynh C. и сор. (20). Нивните резултати укажуваат дека концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот е највисока кај пациенти со пародонтопатија.

Алфа 1 антитрипсинот ја неутрализира еластазата која се ослободува при фагоцитозата од полиморфонуклеарните леукоцити. Алфа 1 антитрипсинот како мала молекула може да помине низ капиларите во ткивната течност, при што ја врзува протеазата и повторно се враќа во интраваскуларната течност. Може да ја купира и протеазата врзана со алфа 2 макроглобулинот, кој е поголем молекул и неможе да излезе од интраваскуларниот простор при што брзо се транспортира до ретикулоендотелијалниот систем, каде што и се разградува.

Зголеменото ниво на алфа 1 антитрипсинот во гингивалниот флуид е одраз на зголемениот број на полиморфонуклеарните леукоцити во текот на инфламаторниот процес.

Adams & Yokoyama и сор. (1), го истакнале доминантното присуство на овие клетки во инфламаторните инфилтрати кои се забележани во регии со апикална миграција на епителот. Се претпоставува дека полиморфонуклеарните леукоцити ослободени во екстрацелуларниот простор се одговорни за ткивната деструкција која е поврзана со активни периоди од пародонталната болест.

Во текот на нашето испитување, неочекуван беше резултатот којшто го добивме за нивото на алфа 1 антитрипсинот кај пациенти со гингивална инфламација.

Најголем дел од податоците од литературата кој се однесува за нивото на овој протеин, укажуваат на зголемување на неговото ниво во текот на инфламаторниот процес на гингивалното ткиво. Алфа 1 антитрипсинот како инхибитор на еластазата во текот на инфламацијата на гингивата ја купира еластазата, која што кај оваа

Група на испитаници е сигнификантно зголемена. Врзувајќи ја еластазата алфа 1 антитрипсинот со неа гради комплекси кој што се продукт во гингивалниот флуид. Сметаме дека намаленото ниво на алфа 1 антитрипсинот во текот на гингивалната инфламација се должи токму на спомнатиот комплекс од алфа 1 антитрипсинот и еластазата, кои што со нашата метода на испитување не можат да бидат идентификувани.

Кај пациенти со пародонтопатија нивото на алфа 1 антитрипсинот е сигнификантно зголемено, а исто така и еластазата. Бидејќи во оваа фаза од пародонтопатијата веќе настанува пародонтална лезија, сметаме дека слободната еластаза е одговорна за нејзиното настанување. Нејзиното ниво при настанувањето на пародонталната лезија е зголемено за сметка на нивото на комплексот еластаза, алфа 1 антитрипсин. Поради тоа кај пациенти со иницијална пародонтопатија регистриравме зголемено ниво и на алфа 1 антитрипсинот.

Синтезата на алфа 2 макроглобулинот во гингивата ја регистрирал Giannopoulos и сор. (14), кој претпоставува дека кај хроничната пародонтопатија доаѓа до негово зголемување.

Некои автори, меѓу кои и James K. и сор. (22), сугерираат на одредувањето на концентрацијата на алфа 2 макроглобулинот, да се употреби како инструмент за определување на разликите помеѓу гингивитот и иницијалниот стадиум на пародонтопатијата и да укаже на активноста на заболувањето пред да настанат знаците на ткивната деструкција.

Спротивно на претходните автори испитувањата на Lah и сор.

(29 ), укажуваат дека вкупните и слободни форми на алфа 2 макроглобулинот во гингивалниот флуид се намалуваат со прогресијата на пародонталната болест.

Намалената концентрација на алфа 2 макроглобулинот е сигурен знак за постоењето на протеолитичката активност и заедно со зголемената концентрација на еластазата се индикатори за присуството на инфламаторен процес.

Алфа 2 макроглобулинот не можеме да го одредиме со употребуваната метода, иако во литературата постојат податоци дека се синтетизира локално од макрофагите и фибробластите.

Претпоставуваме дека алфа 2 макроглобулинот се троши како резултат на протеолитичката активност, при што настанува негово побрзо отстранување од страна на макрофагите.

Значаен параметар кој што се сретнува во гингивалниот флуид при инфламаторна реакција на пародонциумот е Ц-реактивниот протеин.

Pederson ED и сор. (41), го испитувале нивото на Ц-реактивниот протеин во гингивален флуид кај пациенти со пародонтална болест. Авторите регистрирале зголемено ниво на овој протеин при инфламаторна реакција на пародонциумот и заклучиле дека зголеменото ниво на Ц-реактивниот протеин е директно поврзано со различни стадиуми на пародонтална болест.

Анализирајќи ги нашите резултати, можеме да забележиме дека, концентрацијата на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај пациентите со гингивална инфламација е сигнификантно поголема (  $p < 0,0000$  ) во споредба со неговата концентрација кај контролната група.

Вредностите на концентрацијата на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај пациенти со пародонтопатија се уште повисоки во споредба со вредностите на овој протеин кај пациенти со гингивална инфламација.

Разликата пак, помеѓу концентрацијата на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај контролната група и кај пациентите со пародонтопатија, е статистички сигнификантна.

Според Pearson-овиот коефициент на корелација, регистриравме јака позитивна корелација помеѓу пародонталниот индекс по Ramfjord и концентрацијата на Ц-реактивниот протеин.

Ваквата зголемена концентрација на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид кај пациенти со гингивит и пародонтопатија се должи на тоа што, при постоење на инфламаторен стимулус, хепарот се вклучува во продукција на Ц-реактивен протеин, алфа 1 антитрипсин и други акутни фазни протеини. Зголемената синтеза на овие протеини е предизвикана и од цитокини IL-6, IL-1 и тумор некрозис фактор алфа кои се ослободуваат од активираните моноцити, макрофаги, фибробласти и ендотелијални клетки од инфламираните регии.

Ц-реактивниот протеин учествува во неспецифичниот имун одговор и во елиминацијата на антигениот материјал кој ја предизвикал инфламацијата.

*Заклучоци*

---

## ЗАКЛУЧОЦИ

---

Од добиените резултати и нивната статистичка обработка можеме да го заклучиме следното:

1. Концентрациите на еластазата и на Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид се статистички сигнификантно ( $p < 0,000$ ) повисоки, кај пациентите со гингивална инфламација и кај пациенти со пародонтопатија во споредба со вредностите добиени за овие параметри кај контролната група.

2. Концентрацијата на алфа 1 антитрипсинот е пониска кај пациенти со гингивална инфламација, а статистички сигнификантно ( $p < 0,000$ ) повисоко кај пациенти со пародонтопатија во споредба со вредностите на алфа 1 антитрипсинот кај контролната група.

3. Регистрирана е јака позитивна корелација (Pearsonov коефициент на корелација) помеѓу пародонталните индекси (ИГИ, ПДИ) и концентрацијата на еластазата и Ц-реактивниот протеин во гингивалниот флуид, од што произлегува дека зголемувањето на концентрацијата на овие два параметри е следено и со интензивирањето на инфламаторниот процес.

4. Еластазата, која потекнува од полиморфонуклеарните леукоцити е ензим кој што се вклучува во ткивната деструкција на пародонциумот уште во иницијалниот стадиум на пародонтопатијата. Алфа 1 антитрипсинот ја врзува еластазата градејќи комплекси со неа, поради што кај пациентите со гингивална инфламација нивото на алфа 1 антитрипсинот е намалена.

5. Единствен параметар, чии што вредности во текот на гингивалната инфламација се намалени, е алфа 1 антитрипсинот. Поради тоа одредувањето на овој протеин во гингивалниот флуид може да биде важен диференцијално-дијагностички знак помеѓу гингивитот и пародонтопатијата.

6. Зголемените вредности на еластазата, алфа 1 антитрипсинот и Ц-реактивниот протеин, кога останатите клинички знаци изостануваат, можат да бидат значајни индикатори за поставување на рана дијагноза на пародонталната болест.



*Литература*

---

## ЛИТЕРАТУРА

---

1. Adams R.A. & Yokoyamo M.  
Cronic marginal periodontitis in humans clinical and histologic characteristic. Journal of Dental Research 1987; 66.358. abstract No.2007
2. Armitage G.C., Jettcoat M.K., Chadwick P.E., Taggart E.J., Numabe Y., Landis J.R., Weaver S.L., Sharp T.J  
Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis.  
Journal of Periodontal Research 1994; 65.120-128
3. Asman.B.  
Peripheral PMN cells in javenile periodonttis: Increased release of elastase and of oxigenradicals after stimulation with opsonized bacteria.  
Journal of Clinical Periodontology 1988; 15.360-364
4. Attstrom R.  
The roles of gingival epithelium and phagocytosing Leukocytes in gingival petense.  
J. Clin Periodontal 1975; 2:25-32
5. Barer G.M., Lukinin L., M, Plotnikov V.V.,  
Izmenenie kolicestva desnevoi zitkosti v period preovedenia kontroliruemoi cistki zobov  
Stomatologia 1985; 48 (2); 15-6
6. Bickei M.  
The role of interleukin-8 in inltammation and mechanisms.  
J.Periodont. 1993; 64. 456-460
7. Cimasoni G. and Giannopoulou C.  
Can crevicular fluid component analisys assist in diagnosis and monitoring periodontal breakdown ?  
In Periodontology Today, B.Guggenheim, Ed, Basel; karger, 1988; p.p 260-270
8. Condacci J., Cimasoni G., Ahmad-Leadh  
Alfa 2 macroglobulin in sulci from healthy and inflamed human gingivae.  
Intect Immun 1982; 36:66-715

9. Darany DG, Beck F.M, Walters J.D.  
The relation ship of gingival fluid leukocyte elastase activity to gingival fluid flow rate.  
J.Periodontal. 1992; 63: 743-747
10. Djajic D., Djukanovic D., Zelic O.  
Ursu- Magdu I.  
Parodontopatije, Beograd, Decje Novine 1988
11. Ebersole JL, Machen RL, Steffen Mj, Willmann De.  
Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis.  
Clin.Exp. Immunol 1997 Feb. 107 (2) 347-52
12. Eley BM, Cox SW.  
A Biochemical stady of serine proteinase activites at lokal gingival sites in human chronic periodontitis .  
Arch. Oral. Biol. 1990; 35: 23- 27
13. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG., Gustaffsson A.  
Increased interleukin- 1 beta contrecation in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis  
J. Periodontal 1999 Dec; 70 (12) 1457-63
14. Giannopoulou C., Di Felice R., Andersen E. and Cimasoni G.  
Synthesis of alfa 2 macroglobulin in human gingivae a stady of the concetracion of macroglobulin and albumin in gingival fluid and serum.  
Arch Oral Biol. 1990; 35: 13-16
15. Giannopoulou C., Andersen E., Demenrisse C., Cimasoni G.  
Neutrophil elastase and inhibitors in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis.  
J.Dent.Res. 1992; 71: 359-363
16. Gustafsson A., Asman B., Bergstrom K. and Soder P-O.  
Granulocyte elastase in gingival crevicular fluid. A possible discriminator between gingivitis and periodontitis.  
J.Clin. Periodont. 1992; 19: 535-540

17. Havemann K., Janoff A.  
Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes.  
Baltimore- Munich: Urban & Schwarzenberg 1978
18. Henson P.M., Henson J.E., Fittschen C., Kimani G., Bratton D.L. & Rushes D.W.H. (1988)  
Phagocytic cells, degranulation and secretion.  
In Gallin J.I. Goldstein I.M. & Snyderman R.  
Inflammation; basic principles and correlates.  
New York: Raven Press. Ltd. p.p. 363-380
19. Herrman J.M. Gonzales J.R. Boedeker R.H. Vonholdt J. Meyle J.  
Microassay for the detection of elastase activity in the gingival crevice.  
J.Clin. Periodontol 2001 Jan. 28 (1) 31-7
20. Huynh C. Roch-Arveiller M. Mayer J. and Giroud J.P.  
Gingival crevicular fluid of patients with gingivitis or periodontal disease: evaluation of elastase – alfa 1 proteinase inhibitor complex.  
J.Clin Periodontol 1992; 19: 187-192
21. Ivanovski K., Nakova M., Atanasovska A.  
Kolicina gingivalne tecnosti kod neinflamirane i inflamirane gingive.  
Zbornik radova 20 stomatoloska nedelja Srbija 21-24. IX.1995.  
Brezovica
22. James K. Van-den- Haan J., Lene S., Farmer K.  
Preliminary studies on the interaction of TNF alpha and IFN gamma with alpha 2 macroglobulin.  
Immunol. Lett. 1992; 32: 49-57
23. Janoff A.  
Elastase in tissue injury.  
Annual Review of Medicine 1985; 36. 207-216
24. Jiang H., Lint T.F. and Gewurz H.  
Defined chemically cross linked oligomers of human C-Reactive Protein: Characterization and reactivity with the complement system.  
Imunology 1991; 74725-31

25. Jochum M., Duswald K.H., Dittmer H. & Neumann S. 1984  
Elastase – alpha 1 proteinase inhibitor complex and C-reactive protein.  
Early indicators of inflammation processes.  
IN: Proceedings of the Second Symposium on “Marker proteins in  
inflammation”.  
Lyon, France 1983.
26. Kalnicenko T.P., Volomin A.I., Saragin A.  
Izmenenie kolicesiva desnovoi zitkosti posle pariorovania mostovidnih  
protezoz iz razsplavov.  
Stomatologia 1990; 53 (1): 47-8
27. Kowashi Y., Jaccard F. and Cimasoni G.  
Increase of free collagenase and neutral protease activites in gingival  
crevice during experimental gingivitis in man.  
Arch. Oral. Bioi. 1979; 24: 645-650
28. Kushner J.  
Hosp. Pract. 1990; 25: 13-28
29. Lah T.T., Babnik J., Schiffman E., Turk V., Skaleric V.  
Cysteine proteinases and inhibitors in inflammation; their role in  
periodontal disease.  
J. Periodontol. 1993; 64: 485-491
30. Lamster I.B., Harper D.S, Goldstein S., Celenti R.S. & Oshrain R.L.  
The effect of sequential samling on crevicular fluid volume and enzume  
activity.  
Journal of Clinical Periodontology 1989; 16: 252-258
31. Loe H.  
Physiologikal Aspect of Gingival Pocket an Exprimental study.  
Acta. Odont. Skand. 1961; 19-385
32. Lunec, J.  
Free radicals: their involvment in disease processes.  
Annals of Clinical Biochemistry 1990; 27: 173-182

33. Majkic – Singh T. Nada  
Klinicka enzimologija, farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
1993.
34. Mc Culloch CAG  
Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of  
periodontitis.  
J. Clin. Periodontol 1994; 21: 497-506
35. Miler D.R., Lamster I.B. & Chasens A.I.  
Role of polymorphonuclear neutrophils in periodontal health and disease.  
Journal of Clinical Periodontology 1984; 11: 1-15
36. Noack B., Genco R.J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J.J., De  
Nardin E.  
Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein  
level.  
J. Periodontol 2001. Sep; 72 (9): 1221-7
37. Ohlsson K., Olsson I. And Tynelivs – Bratthali G.  
Neutrophil Leukocyte Collagenase Elastase and Serum Protease  
Inhibitors in Human Gingival Crevices.  
Acta Odontol. Scand. 1973; 31: 51-59
38. Ohlsson K., Olsson I.  
The Neutral Proteases of Human Granulocytes. Characterization of  
Granulocyte, Elastases, Eur.  
J. Biochem. 1974; 42: 519-527
39. Palkanis K.G., Larjava I.K., Wells B.R., Suggs K.A., Landis J.R.,  
Chadwick D.E. and Jeffcoat M.K.  
Elastase as an indicator of periodontal disease progression.  
J. Periodontol 1992; 63: 237-242
40. Pederson E.D., Turner D.W and Berry S.  
A Sensitive Elisa – Based Assay for C-Reactive Proteins.  
J. Dent. Res. 1989; 68:217 Abst 288

41. Pederson E.D., Stanke S.R., Whitener S.J., Sebastiani P.T., Lamberts B.L., Turner D.W.

Salivary levels of Alpha 2 macroglobulin, Alpha 1 antitrypsin, C-Reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease.

Archs. Oral. Biol. 1995; 40: 1151-1155

42. Smith Q.T., Wang Y. & Sim B.

Inhibition of crevicular fluid neutrophil elastase of crevicular fluid neutrophil elastase by Alpha 1 antitrypsin in periodontal health and disease.

Archives of Oral Biology 1994; 39: 301-306

43. Smith Q.T., Harriman L., AuGS., Stoltenberg J.L., Osborn J.B., Aepli D.M., Fischer G.

Neutrophil elastase in crevicular fluid: comparison of a middle – aged general population with healthy and periodontitis groups.

J. Clin Periodontal 1995; 22: 935-941

44. Sandalli T., Wade A.B.

Cervicular Fluid Young Children.

J. Periodontal 1971; 42:32

45. Sibraa PD, Reinhardt RA, Dyer JK, Du Bois LM.

Acute-phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot.

J. Clin. Periodontol 1991; 18: 101-106

46. Testa L.D., Kucich V. and Lally E.T.

Immunologic Measurement of Gingival Crevicular Fluid (GCF). Human PMN Elastase Levels.

J. Dent. Res. 1986; 65; 183 Abst. No. 119

47. Thurre C., Robert M., Cimasoni G. & Baehni P.

Gingival crevicular Leukocytes in periodontitis and in experimental gingivitis in humans.

Journal of Periodontal Research 1984; 19: 457-468

48. Villela B. Cogen R.B. Bartolucci A.A. & Birkedal – Hansen H.  
Crevicular fluid collagenase activity in healthy, gingivitis, chronic adult  
periodontitis and localized juvenile periodontitis.  
Journal of Periodontal Research 1987; 22: 209-211
49. Weiss S.J., Test S.T., Eckmann C.M., Roos D. & Regiani S.  
Brominating oxidants generated by human eosinophils.  
Science 1986; 234: 200-203
50. Weiss S.J.  
Tissue distruction by neutrophils.  
The New England Journal of Medicine 1989; 320: 365-375
51. Wewers M.D., Herzyk D.J. & Gadek E.  
Alveolar fluid neutrophil elastase activity in the adult respiratory distress  
syndrome is complexed to Alpha 2 macroglobulin.  
Journal of Clinical Investigation 1988; 82: 1261-1267
52. Yamada Y., Kimball K., Okusawa S., Vachino G., Margolis N., Sohn  
J., Li J., Wakabayashi G., McAdam K., Burke J., Dinarello C. and  
Gelfand F.  
Alpaha 2 macroglobulin in gingival fluid: correlation with alveolar bone  
loos in periodontal disease.  
J. Clin. Periodontal. 1986; 13: 833-836
53. Zafiropoulos GGK., Flores de Jacoby L., Todt G., Kolb G.,  
Havemann K., Tatanis DN.  
Gingival crevicular fluid elastase inhibitors complex correlation with  
clinical indices and subgingival flora.  
J. Periodont Res. 1991; 26: 24-32