

Review Paper

Effect of Periodontitis and Periodontal Treatment on Positive Acute Phase Proteins



Ashkan Salari¹, Vanousheh Norouzi^{2*}, Fereshteh Naser Alavi³

1. Department of Periodontics, Dental Sciences Research Center, School of Dentistry, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
2. Department of Periodontics, School of Dentistry, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
3. Department of Operative Dentistry, Dental Sciences Research Center, School of Dentistry, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.



Citation Salari A, Norouzi V, Naser Alavi F. [Effect of Periodontitis and Periodontal Treatment on Positive Acute Phase Proteins (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2023; 32(2):80-95. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.2.1983.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.2.1983.1>



Received: 07 Jun 2022

Accepted: 09 Jan 2023

Available Online: 01 Jul 2023

Keywords:

Periodontitis,
Acute-phase
proteins, Periodontal
debridement,
Inflammation
mediators

ABSTRACT

Background Periodontitis is an inflammatory disease with the production of cytokines that can lead to local and systemic inflammatory responses. On the other hand, during systemic inflammation in the body, the levels of acute phase proteins (APPs) can change. APPs include positive and negative types, which in response to inflammatory conditions, the concentration of positive types increases and negative types decreases. Therefore, examining changes in APPs can be used as a marker during periodontitis and periodontal treatment.

Objective The purpose of this review article was to investigate the effect of periodontitis and periodontal treatment on positive APPs. The distinguishing feature of this article is the investigation of the effect of periodontal disease and its treatment on positive APPs. In addition, the introduction of new positive APPs in the future can be used to conduct new studies.

Methods In this study, the keywords periodontitis, acute phase proteins, periodontal debridement, and inflammation mediators in English were searched in Google Scholar and PubMed and Scopus databases from 2000 to 2022. Among the found articles, finally, 65 related articles were selected and reviewed.

Results Periodontal treatment can reduce the levels of positive APPs increased during periodontitis.

Conclusion Periodontitis as an inflammatory disease can lead to changes in the levels of positive APPs leading to an increase in the levels of these proteins. Periodontal treatment, which includes non-surgical treatment (the first step of periodontal treatment and the gold standard of this treatment is scaling above and below the gums and leveling the root surfaces to remove etiological factors) and, if necessary, surgical treatment can lead to the reduction of their levels.

*** Corresponding Author:**

Vanousheh Norouzi

Address: Department of Periodontics, School of Dentistry, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Tel: +98 (910) 6723396

E-Mail: dr.vanorouzi@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Periodontitis is an inflammatory-infectious disease caused by an imbalance between host defense mechanisms and specific periodontal pathogens and is associated with the long-term destruction of periodontal supporting tissues [1]. In this disease, gram-negative bacteria interact with the production of endotoxin in subgingival plaques by toll-like receptors (TLR) on the surface of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. The complex, created by the interaction of endotoxins and TLR, activates the signal transduction pathway in both innate and acquired immunity, resulting in the production of cytokines that elicit local and systemic inflammatory responses. These inflammatory cytokines, which originate from the site of the disease, activate liver cells to produce acute-phase proteins (APPs) as part of a nonspecific response. APPs are a group of proteins that in response to inflammatory conditions (such as periodontal disease) the concentration of some of them increases (positive type) and the concentration of others (negative type) decreases (Table 1). It is called the acute-phase response (APR) and occurs approximately 90 minutes after the onset of a systemic inflammatory reaction (Figure 1). Non-surgical periodontal treatment is usually the first step in the treatment process of periodontitis to eliminate its etiological agent and reduce inflammation and can change the concentration of inflammatory markers, such as APPs. The purpose of this review article was to investigate the types of APPs and the effect of inflammatory conditions in periodontitis and non-surgical periodontal treatment on them [2].

Methods

The present review was done to investigate the effect of inflammatory conditions, such as periodontal disease, and their treatment on the plasma levels of APPs. Articles were searched from 2000 to 2022 using the English keywords periodontitis, APPs, periodontal debridement, and inflammation mediators, separately and in combination. A preliminary search found 173 articles related to the effect of periodontal inflammatory disease on the level of APPs, of which 141 cases were found in Google Scholar and 32 in PubMed and Scopus. In the next step, articles were collected and initially reviewed, and studies with duplicate titles were removed. At this stage, the 56 articles had duplicate titles and were deleted. After checking the duplicates, the full text of the obtained studies was searched. Then, the abstract of the selected studies was reviewed based on the purpose of the review. Then, the final review and selection of studies based on the pre-defined inclusion and exclusion criteria were performed. These criteria included the time of publication, access to the original articles, and articles related to the effect of periodontitis and its treatment on the levels of APPs. Articles that were not in English or whose full text was not available or those that examined the effect of periodontitis on anything other than the positive type of acute-phase proteins were removed. The relevance of the articles was independently assessed by two researchers. Extraction of the required data was done using a pre-prepared checklist. Thus, another 52 articles were deleted and finally, 65 articles were selected and reviewed [1].

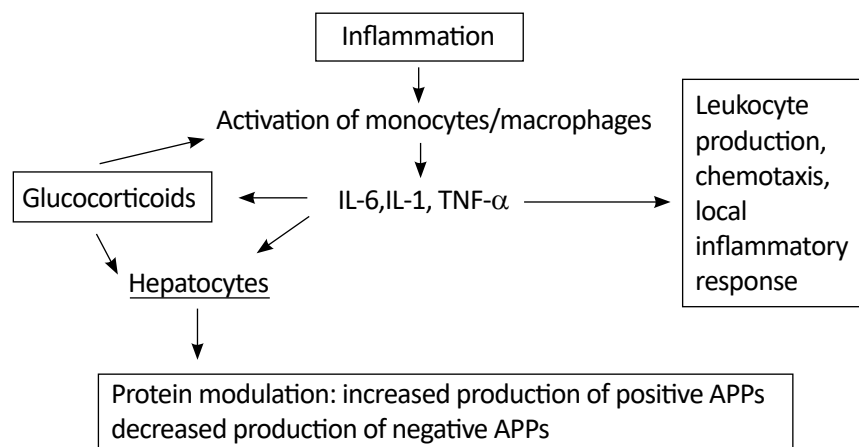


Figure 1. Schematic image of the acute phase response.

Table 1. Introducing the types of positive acute-phase proteins.

Positive Acute-phase Proteins
C-reactive protein (CRP)
Serum amyloid A
Plasminogen
Fibrinogen
Mannan-binding lectin
Haptoglobin
CD14
Lactoferrin
Pentraxin 3
Ceruloplasmin
Ferritin
YKL-40
Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)
Hepcidin

Results

From this review article, it can be concluded that periodontal disease as an inflammatory disease can lead to changes in the levels of APPs so that this disease leads to increased levels of these proteins and subsequently after periodontal treatment, a decrease is seen in their levels.

Discussion

Periodontitis is an inflammatory-infectious disease of the supporting tissues around the teeth, which if left untreated, leads to long-term destruction of these supporting tissues. In addition, it can lead to local and systemic inflammatory responses and subsequently change the levels of APPs. APPs, as a group of proteins that undergo changes in serum and plasma levels in response to inflammatory conditions, are divided into positive and negative types so that in inflammatory conditions, an increase in concentration is seen in the positive type and a decrease in concentration in the negative type.

A periodontal treatment includes non-surgical treatment, which is the first step in the treatment process, and its purpose is to remove etiological factors and reduce inflammation; thus, the gold standard in periodontal non-surgical treatment is scaling and root planing. After that, periodon-

tal surgical treatment is performed to remove local and residual factors, if needed. After periodontal treatment, the concentration of positive APPs takes a reverse trend, and serum levels of positive APPs return to normal levels.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

There were no ethical considerations to be considered in this research.

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

All authors contributed equally to preparing the article.

Conflicts of interest

The authors declared that they have no competing interests with regard to authorship and/or publication of this paper.



مقاله مروری

اثر پریودنتیت و درمان پریودنتال، بر پروتئین‌های فاز حاد مثبت

اشکان سالاری^۱، ونوشه نوروزی^۲، فرشته ناصر علوی^۳

۱. گروه پریودانتیکس، مرکز تحقیقات علوم دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۲. گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۳. گروه ترمیمی، مرکز تحقیقات علوم دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.



Citation Salari A, Norouzi V, Naser Alavi F. [Effect of Periodontitis and Periodontal Treatment on Positive Acute Phase Proteins (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2023; 32(2):80-95. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.2.1983.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.2.1983.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۷ خرداد ۱۴۰۱
تاریخ پذیرش: ۱۹ دی ۱۴۰۱
تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۴۰۲

زمینه: پریودنتیت به‌عنوان یک بیماری التهابی با تولید سایتوکاین‌ها می‌تواند به پاسخ التهابی موضعی و سیستمیک منجر شود. از طرفی طی التهاب سیستمیک در بدن میزان پروتئین‌های فاز حاد می‌تواند تغییر کند. پروتئین‌های فاز حاد، شامل انواع مثبت و منفی هستند که در پاسخ به شرایط التهابی، غلظت انواع مثبت، افزایش و انواع منفی، کاهش می‌یابند. بنابراین بررسی تغییرات پروتئین‌های فاز حاد، به‌عنوان یک نشانگر در طی روند بیماری پریودنتیت و درمان پریودنتال می‌تواند به کار رود.

هدف: از این مقاله مروری بررسی تأثیر پریودنتیت و درمان پریودنتال بر روی پروتئین‌های فاز حاد مثبت است. وجه تمایز مقاله حاضر، بررسی تأثیر بیماری پریودنتال و درمان آن بر روی پروتئین‌های فاز حاد مثبت است. همچنین معرفی پروتئین‌های فاز حاد مثبت جدید، تا در آینده بتوان از آن‌ها جهت انجام مطالعات جدید بهره برد.

روش‌ها: در این مطالعه کلیدواژه‌های پریودنتیت، پروتئین‌های فاز حاد، دبریدمان پریودنتال، مدیاتورهای التهابی به انگلیسی در موتور جست‌وجوی گوگل اسکالر و پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد و اسکوپوس، در محدوده سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۲ جست‌وجو شدند. از بین مقاله‌های یافت‌شده، در نهایت ۶۵ مقاله مرتبط انتخاب و بررسی شد.

یافته‌ها: باتوجه به بررسی مقالات، مشاهده شد پریودنتیت به‌عنوان یک بیماری التهابی می‌تواند به افزایش سطوح پروتئین‌های فاز حاد مثبت منجر شده و متعاقباً پس از درمان غیرجراحی و جراحی پریودنتال، کاهش در سطوح آن‌ها دیده شد.

نتیجه‌گیری: پریودنتیت به‌عنوان یک بیماری التهابی می‌تواند به تغییر سطوح پروتئین‌های فاز حاد مثبت منجر شود، به‌طوری که این بیماری به افزایش سطوح این پروتئین‌ها منجر می‌شود. درمان پریودنتال، که شامل درمان غیرجراحی (قدم اول درمان پریودنتال است و استاندارد طلایی این درمان جرم‌گیری بالا و زیر لثه و تسطیح سطوح ریشه با هدف حذف عوامل اتیولوژیک است) و در صورت نیاز درمان جراحی است به کاهش سطوح آن‌ها منجر می‌شود.

کلیدواژه‌ها:

پریودنتیت، پروتئین‌های فاز حاد، دبریدمان پریودنتال، مدیاتورهای التهابی

* نویسنده مسئول:

ونوشه نوروزی

نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده دندانپزشکی، گروه پریودانتیکس.

تلفن: ۶۷۲۳۳۹۶ (۹۱۰) ۹۸+

رایانامه: dr.vanorouzi@gmail.com

مقدمه

می‌شوند. پاسخی که این پروتئین‌ها در واکنش به شرایط التهابی می‌دهند، واکنش فاز حاد^۱، نامیده می‌شود که تقریباً در ۹۰ دقیقه پس از شروع یک واکنش التهابی سیستمیک رخ می‌دهد [۲] و شامل واکنش‌های التهابی است که به دنبال آسیب یا عفونت ایجاد شده است. هنگام بروز آسیب بافتی مدیاتورهای التهابی (مثل سایتوکاینین‌ها) افزایش می‌یابند. این سایتوکاینین‌ها هستند که از طریق تحریک انواع سلول‌ها پاسخ فاز حاد ایجاد کرده و در نهایت به افزایش تولید پروتئین‌های فاز حاد توسط کبد منجر خواهند شد. مطالعاتی هم وجود دارند که اثبات می‌کنند بافت‌های خارج کبدی نیز توانایی تولید این پروتئین‌ها را دارند [۸].

هدف ما در این مقاله، مروری بر مطالعات انجام گرفته در زمینه انواع پروتئین‌های فاز حاد مثبت و تأثیر شرایط التهابی مثل بیماری پریدونتال و درمان آن بر سطوح پلاسمایی این پروتئین‌هاست.

روش‌ها

مقاله حاضر یک مقاله مروری است که با هدف بررسی تأثیر شرایط التهابی مثل بیماری پریدونتال و درمان آن، بر سطح پروتئین‌های فاز حاد مثبت انجام گرفته است. جست‌وجوی مقالات در محدوده سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۲ با استفاده از کلیدواژه‌های انگلیسی Periodontitis, Acute phase proteins, periodontal debridement, inflammation mediators به صورت مجزا و ترکیبی انجام شد. در جست‌وجوی اولیه ۱۷۳ مقاله یافت شد که با اثر بیماری التهابی پریدونتال، بر سطح پروتئین‌های فاز حاد در ارتباط بودند. از بین آن‌ها، ۱۴۱ مورد در گوگل اسکالر و ۳۲ مقاله در پایمد و اسکوپوس یافت شد. در مرحله بعد جمع‌آوری مقالات و بررسی اولیه آن‌ها انجام شد. سپس مطالعاتی که عناوین تکراری داشتند، حذف شدند. در این مرحله، ۵۶ مقاله دارای عنوان تکراری بودند و حذف شدند. پس از کنترل موارد تکراری، متن کامل مطالعات به دست آمده جست‌وجو شد. سپس چکیده مطالعات انتخاب شده، براساس هدف مرور بررسی شد. در مرحله بعد، بررسی نهایی و گزینش مطالعات و تصمیم‌گیری برای ورود و خروج مطالعات، براساس معیارهای از قبل مشخص شده انجام شد. این معیارها، شامل بازه زمانی انتشار مطالب مورد نظر، دسترسی به اصل مقالات و مقالات مرتبط با تأثیر پریدونتیت و درمان آن بر سطوح پروتئین‌های فاز حاد مثبت بودند. مقالاتی که غیر از زبان انگلیسی بودند یا متن کامل آن‌ها در دسترس نبود یا تأثیر پریدونتیت بر غیر از نوع مثبت پروتئین‌های فاز حاد را بررسی کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. تناسب مقالات توسط ۲ نفر از محققین، به شکل مستقل بررسی شد. استخراج داده‌های مورد نیاز با استفاده از چک‌لیست از قبل تهیه شده انجام شد. در انتها ۵۲ مقاله دیگر حذف و در نهایت ۶۵ مقاله انتخاب و بررسی شدند.

1. Acute Phase Reaction (APR)

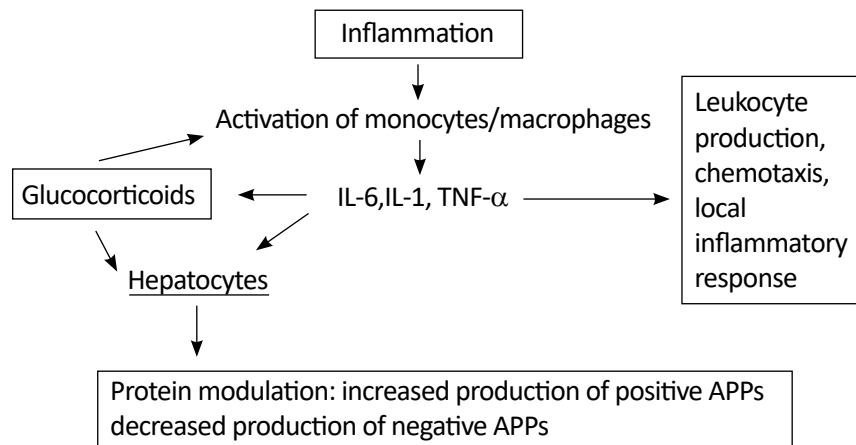
پریدونتیت یک بیماری التهابی عفونی بافت‌های ساپورت کننده اطراف دندان است که توسط یکسری میکروارگانیزم‌های خاص به وجود آمده و باعث ایجاد تخریب پیش‌رونده در ساختارهای اطراف دندان، شامل لیگامان پریدونتال و استخوان آلوئول خواهد شد که متعاقباً همراه با تشکیل پاکت، تحلیل لثه یا هردو است [۱]. در این بیماری باکتری‌های گرم منفی با تولید اندوتوکسین در پلاک‌های زیر لثه با گیرنده‌های Toll like موجود بر سطح لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئور و مونوسیت‌ها، تعامل دارند. کمپلکسی که به دلیل تعامل اندوتوکسین‌ها و گیرنده‌های Toll like ایجاد می‌شود، مسیر انتقال سیگنال را در هردو ایمنی ذاتی و اکتسابی فعال می‌کند. در نتیجه به تولید سایتوکاینین‌هایی منجر می‌شود که پاسخ التهابی موضعی و سیستمیک را موجب می‌شوند. این سایتوکاینین‌های التهابی که از محل بیماری منشأ می‌گیرند، سلول‌های کبدی را به منظور تولید پروتئین‌های فاز حاد به عنوان بخشی از پاسخ غیراختصاصی فعال می‌کنند [۲].

بیماری که به پریدونتیت مبتلا می‌شود، افزایش در تولید سایتوکاینین‌های التهابی سیستمیک، شامل IL-1 β ، IL-6 و TNF- α را نشان می‌دهد [۳].

پاسخ فاز حادی که ارگانیزم‌ها ایجاد می‌کنند، با هدف هومئوستاز و حذف عامل عدم تعادل است که آثار سیستمیک هم در پی دارد [۴-۷].

اولین قدم در درمان پریدونتیت، درمان غیرجراحی پریدونتال است، با هدف از بین بردن فاکتورهای اتیولوژیک، که می‌توانند باعث کاهش نشانگرهای التهابی، مثل پروتئین‌های فاز حاد شوند. نتیجه درمان غیرجراحی که در کلینیک قابل مشاهده است، شامل کاهش عمق پاکت، کاهش میزان حد چسبندگی کلینیکی و کاهش التهاب لثه است [۱].

پروتئین‌های فاز حاد، دسته‌ای از پروتئین‌ها هستند که در پاسخ به شرایط التهابی (مثل بیماری پریدونتال)، غلظت برخی از آن‌ها افزایش (در نوع مثبت) و غلظت برخی دیگر (در نوع منفی) کاهش می‌یابد [۲]. همین‌طور آن‌ها به عنوان یک شاخص، نشان‌دهنده حضور، درجه و دوره زمانی التهاب هستند، زیرا این پروتئین‌ها در پاسخ به عفونت و آسیب در مقادیر وسیع در جریان خون آزاد می‌شوند و در انسان برای ارزیابی روتین وضعیت التهابی استفاده می‌شوند [۸]. آن‌ها به عنوان یک جزء سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند که به حداقل رساندن آسیب بافتی منجر شده، در عین حال بازسازی و هومئوستاز ترمیمی را افزایش می‌دهند (تصویر شماره ۱) [۹]. پروتئین‌های فاز حاد، در شرایط التهابی حداقل ۲۵ درصد غلظتشان در سرم تغییر می‌کند که می‌تواند شامل پروتئین‌های کمپلمان، پروتئین‌های انتقالی، آنتی پروتئاز و مدیاتورهای التهابی مختلفی باشد که به عنوان نشانگر استفاده



تصویر ۱. تصویر شماتیک که پاسخ فاز حاد را نشان می‌دهد.

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

یافته‌ها

پریودنتیت، یک بیماری التهابی عفونی بافت‌های ساپورت‌کننده اطراف دندان است. در صورت عدم درمان، به تخریب طولانی‌مدت بافت‌های ساپورت‌کننده منجر می‌شود. علاوه بر آن، می‌تواند به پاسخ‌های التهابی موضعی و سیستمیک منجر شود. متعاقباً تغییر در سطوح پروتئین‌های فاز حاد ایجاد کند [۱]. پروتئین‌های فاز حاد، به‌عنوان دسته‌ای از پروتئین‌ها که در پاسخ به شرایط التهابی، دچار تغییر در سطوح سرمی و پلاسمایی می‌شوند، به انواع مثبت و منفی تقسیم می‌شوند. به طوری که در شرایط التهابی، افزایش غلظت در نوع مثبت و کاهش غلظت در نوع منفی دیده می‌شود [۲]. درمان پریودنتال شامل نوع غیرجراحی است که اولین قدم در روند درمان است و هدفش، حذف عوامل اتیولوژیک و کاهش التهاب. به طوری که گلداستاندارد در درمان غیرجراحی پریودنتال جرم‌گیری و تسطیح سطوح ریشه^۲ است. پس از آن در صورت نیاز، به هدف حذف عوامل موضعی و باقی‌مانده و اقدام به درمان جراحی پریودنتال می‌شود. با بررسی مطالعات مختلف و گزارش نتایج نتیجه‌گیری می‌شود پس از درمان پریودنتال، غلظت پروتئین‌های فاز حاد، روندی معکوس در پیش می‌گیرند. به طوری که غلظت انواع مثبت، کاهش و انواع منفی، افزایش می‌یابد [۱].

بحث

پروتئین‌های فاز حاد، به ۲ دسته مثبت و منفی تقسیم می‌شوند. تفاوت آن‌ها، مربوط به تغییر میزان آن‌ها در شرایط التهابی است. غلظت انواع مثبت در پاسخ به شرایط التهابی، افزایش می‌یابد و می‌توان انتظار داشت که به دنبال برطرف شدن التهاب، روندی کاهشی در پیش گیرند. روند درمورد انواع منفی، معکوس است [۲].

جدول شماره ۱، انواع پروتئین‌های فاز حاد مثبت را نشان می‌دهد.

2. Scaling & root planning

پروتئین‌های فاز حاد مثبت، منجر به القای آنزیم‌هایی می‌شوند که باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی، کموتاکسی و لیز سلول‌های هدف، فعال کردن کمپلمان و جلوگیری از فرایند کواگولاسیون و فیبرینولیز خواهد شد.

پروتئین‌های فاز حاد منفی، در شرایط التهابی، عملکردی برخلاف انواع مثبت دارند، شامل افزایش کواگولاسیون، افزایش میزان کورتیزول آزاد خون و هومئوستاز پس از استرس [۲].

پروتئین‌های فاز حاد مثبت

پروتئین واکنشی C

یکی از انواع مهم پروتئین‌های فاز حاد، پروتئین واکنشی C است و در سال ۱۹۳۰ کشف شد. این پروتئین‌ها، توسط کبد تولید می‌شوند. اما سنتز خارج کبدی آن‌ها هم گزارش شده است که می‌تواند توسط ماکروفاژهای آلوئولا، لنفوسیت‌های خون محیطی، بافت‌های چربی، پلاک آترواسکلروتیک و غیره هم تولید شوند.

میزان پروتئین واکنشی C به‌طور نرمال، در حدود نانوگرم بر میلی‌گرم است. اما می‌تواند پس از آسیب بافتی تا حد ۱۰۰ برابر، یعنی به میزان میلی‌گرم در میلی‌لیتر افزایش یابد. در حفره دهان، حضور پروتئین واکنشی C در بزاق و مایع شیار لثه تأیید شده است، اما اینکه بافت‌های لثه‌ای قادر به تولید آن باشند، هنوز ناشناخته است [۱۰]. میزان سطوح پروتئین واکنشی C در افراد سالم به‌طور نرمال $< 0/3$ میلی‌گرم در لیتر است.

پروتئین واکنشی C می‌تواند با بیماری پریودنتال، مصرف سیگار، قهوه و حتی چاقی هم مرتبط باشد. در شرایط بیماری پریودنتال، مدياتورهای التهابی، مانند IL-6، IL-1 و TNF-a آزاد می‌شوند و به تحریک سلول‌های کبدی منجر می‌شوند و آن‌ها هم متعاقباً پروتئین واکنشی C تولید می‌کنند. پس انتظار می‌رود در طول بیماری پریودنتیت که همراه یک پروسه التهابی است، میزان پروتئین واکنشی

جدول ۱. معرفی انواع پروتئین‌های فاز حاد مثبت

پروتئین‌های فاز حاد مثبت
C-Reactive protein(CRP)
Serum Amyloid A
پلاسمینوژن
فیبرینوژن
Mannan-binding Lectin
Haptoglobin
CD ₁₄
لاکتوفرین
Pentraxin 3
Ceruloplasmin
Ferritin
YKL-40
Leucine-rich alpha-2 glycoprotein(LRG)
Hepcidin

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

را به‌طور متوسط ۵۰ درصد بالاتر نسبت به پرئودنتیت مزمن نشان می‌دهد. درمان غیرجراحی پرئودنتال، به کاهش سطوح سرمی پروتئین واکنشی C در ۶ ماه پس از درمان منجر شد. این یافته‌ها قویا نشان می‌دهند، پرئودنتیت با التهاب سیستمیک مرتبط است و توسط سطوح سرمی پروتئین واکنشی C اندازه‌گیری می‌شود [۱۴].

گوپتا و همکاران، نشان دادند سطوح سرمی پروتئین واکنشی C، در موارد پرئودنتیت شدید، در مقایسه با انواع متوسط و خفیف، بالاتر است و در مدت ۳ ماه پس از درمان غیرجراحی پرئودنتال، کاهش سطوح پروتئین واکنشی C هم در بیماران پرئودنتیت مزمن جنرالیزه و هم نوع مهاجم جنرالیزه، همراه با بهبودی در پارامتری‌های بالینی است. میکروفلورزیر لثه در شرایط بیماری پرئودنتال می‌تواند بر پاسخ ایمنی میزبان هم اثر بگذارد و با تحریک تولید سایتوکاین‌ها به افزایش تولید واکنش‌های فاز حاد و پروتئین واکنشی C منجر شود [۱].

لوترا و همکاران، در ۳۰ بیمار دارای پرئودنتیت مزمن، به ارزیابی مقایسه‌ای نسبی پارامترهای پرئودنتال، سطوح پروتئین واکنشی C و تغییرات گذرا در پارامترهای هماتولوژیک، قبل و بعد از فاز اول درمان پرئودنتال پرداختند. فاز اول درمان با پراکندگی سیستمیک باکتری‌های ذخیره‌شده در پلاک دندان، به باکتری می‌گذرد منجر می‌شود. در نتیجه یک پاسخ فاز حاد ایجادمی شود که

C در سرم بالا رود. در هنگام بروز آسیب، در طول ۱ یا ۲ روز اول پس از آسیب، میزان پروتئین واکنشی C در سرم یا حتی پلاسما، افزایش یافته و در نهایت به یک حداکثر میزان رسیده، سپس با برطرف شدن آسیب، شروع به کاهش می‌کند. می‌توان نتیجه گرفت، با شروع درمان بیماری پرئودنتال و کاهش التهاب، میزان پروتئین واکنشی C نیز کاهش یابد. حال باتوجه به تغییرات پروتئین واکنشی C در طول پروسه‌های التهابی، می‌توان از آن به‌عنوان یک نشانگر درزمینه تشخیص، درمان و حتی نظارت بر مراحل التهابی استفاده کرد [۲]. یکسری مطالعات به بیان این مسئله پرداختند که بین پرئودنتیت و سطوح افزایش یافته پروتئین واکنشی C ارتباط وجود دارد. [۱۱-۱۳]

انجمن قلب آمریکا و مرکز کنترل بیماری‌ها^۳، بیان کردند، افرادی که پروتئین واکنشی C سرمی آن‌ها از مقدار ۳/۰ میلی‌گرم در لیتر بیشتر باشد، در معرض ابتلای بیشتری به بیماری‌های قلبی عروقی در آینده خواهند بود [۱].

یک مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز که در سال ۲۰۲۱ انجام شده است اثر درمان غیرجراحی پرئودنتال بر روی سطوح سرمی پروتئین واکنشی C را بررسی و بیان کرد پرئودنتیت مزمن و مهاجم به‌طور پیوسته مرتبط با سطوح بالاتر پروتئین واکنشی C است. بیمار با پرئودنتیت مهاجم، سطوح بالاتر پروتئین واکنشی C

3. Centers for Disease Control and Prevention(CDC)

مطالعه مرور سیستماتیک دمر و همکاران، اثر درمان ضدعفونی^۴ پرپودنتال (شامل جرمگیری و تسطیح سطوح ریشه و آنتی‌بیوتیک)، را بر سطوح سرمی پروتئین واکنشی C بررسی کردند و نتیجه گرفتند درمان ضدعفونی پرپودنتال، می‌تواند کاهش کوتاه‌مدت در سطوح پروتئین واکنشی C سیستمیک ایجاد کند [۲۰].

مطالعه مرور سیستماتیک پاراسکواس و همکاران، بیان می‌کند، درمان غیرجراحی پرپودنتال از آنجایی که به کاهش التهاب منجر می‌شود، متعاقباً، می‌تواند به کاهش سطوح پروتئین واکنشی C سرمی منجر شود. [۲۱]

سرم آمیلوئید A^۵

سرم آمیلوئید A، یک پیش‌ساز پروتئین آمیلوئید A در بیماری آمیلوئیدوزیس ثانویه است و می‌تواند موجب اختلال در عملکرد بافت شود، به دلیل اینکه لابه‌لای بافت رسوب می‌کند.

انواع مختلفی از ایزوفرم‌های آن وجود دارد. نوع ۱ و ۲، می‌توانند همانند پروتئین واکنشی C در طول التهاب تا میزان ۱۰۰۰ برابر، افزایش یابند و مثل پروتئین واکنشی C به‌عنوان یک نشانگر در پروسه التهابی مورد استفاده قرار گیرند [۲۲].

آردیلا و همکاران بیان کردند، سطوح سرم آمیلوئید A، به‌عنوان یک نشانگر التهابی به‌طور معنی‌داری در افراد مبتلا به پرپودنتیت مزمن بالاتر بود [۲۳].

آئوکی-نوناکا و همکاران نتیجه گرفتند، عفونت پرپودنتال تجربی ایجادشده، می‌تواند سطوح سرمی آمیلوئید A و همین‌طور IgG مخصوص باکتری P.g^۶ را افزایش دهد [۲۴].

گرازبانی و همکاران مشاهده کردند، در ۳۰ روز پس از درمان غیرجراحی پرپودنتال، در افراد دارای پرپودنتیت مزمن منتشر، میزان پروتئین واکنشی C و سرم آمیلوئید A کاهش یافت [۲۵].

ولتیک و همکاران، کاهش سطح سرمی آمیلوئید A در پلاسما را در ۳ ماه پس از درمان خارج سازی تمامی دندان‌های دهان^۷ پرپودنتال، گزارش کردند [۲۶].

پلاسمینوژن^۸

سیستم فعال‌کننده پلاسمینوژن، در پرتئولیز خارج سلولی، دارای اهمیت است و در واکنش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک عمل می‌کند [۲۵].

به تغییرات در سطوح پروتئین واکنشی C و شمارش شمارش سلول‌های خونی منجر می‌شود. در ۱ ماه پس از درمان، هردو پارامترهای پرپودنتال و هماتولوژیک، بهبود قابل توجهی نشان دادند که به سلامت پرپودنتال و کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی و ترومبوآمبولی ناخواسته منجر می‌شود [۱۵].

توتنی و همکاران بیان کردند، در مراحل اولیه بیماری پرپودنتال، از بیومارکرهای التهابی به‌عنوان ابزاری در تشخیص، و حتی تعیین شدت بیماری، می‌توان استفاده کرد. با استفاده از سطوح سرمی پروتئین واکنشی C می‌توان مرحله و درجه بیماری پرپودنتیت و حتی سرعت پیشرفت آن را تعیین کرد. بدین ترتیب که در درجه A که سرعت پیشرفت بیماری آهسته است، میزان پروتئین واکنشی C برابر با ۱ میلی‌گرم در لیتر، در درجه B (پیشرفت متوسط) برابر با ۱ تا ۳ میلی‌گرم در لیتر و در درجه C پیشرفت سریع برابر با بیش از ۳ میلی‌گرم در لیتر است [۱۶].

سالزبرگ و همکاران نشان دادند، پروتئین واکنشی C سرمی هم در بیماری پرپودنتیت مهاجم لوکالیزه و هم در نوع جنرالیزه افزایش می‌یابد [۱۷].

لیت و همکاران، تأثیر درمان غیرجراحی پرپودنتال را بر پروتئین واکنشی C سرمی بررسی کردند. آن‌ها یک ارتباط بین شاخص توده بدنی و لیبوپروتئین با دانسیته بالا، در افراد مبتلا به نوع شدید پرپودنتیت یافتند و نتیجه گرفتند، درمان پرپودنتال، به کاهش سطوح سرمی CRP منجر می‌شود [۱۸].

مارکاپینی و همکاران در مطالعه‌ای، به بررسی اثر درمان غیرجراحی پرپودنتال، بر نشانگرهای التهابی، مثل پروتئین واکنشی C و IL-6 در بیماران مبتلا به پرپودنتیت مزمن پرداختند. آن‌ها بیان کردند، درمان بیماری پرپودنتال، می‌تواند به کاهش معنادار غلظت این نشانگرهای التهابی در مدت ۳ ماه پس از درمان منجر شود. از پروتئین‌های فاز حاد، می‌توان به‌عنوان یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده بیماری پرپودنتال و تغییرات زود هنگام فیزیولوژیک که متعاقب شروع این بیماری در فرد رخ می‌دهد، استفاده کرد. [۶]

جایاپراکاش و همکاران، در ارتباط با اثر درمان غیرجراحی پرپودنتال بر سطوح پروتئین واکنشی C در مایع شیار لثه بیماران پرپودنتیت مزمن و ژنژیویت بیان کردند هنگامی که بیماری پرپودنتال، در فاز فعالیت وجود دارد مقدار پروتئین واکنشی C در مقایسه با نواحی سالم یا حتی نواحی مبتلا به ژنژیویت، بالاتر است و هر چقدر شدت التهاب افزایش یابد، متعاقباً سطوح پروتئین واکنشی C، بالاتر می‌رود و هنگامی که بیماری پرپودنتال در فاز رکود قرار می‌گیرد، به دنبال درمان، سطوح پروتئین واکنشی C نیز کاهش می‌یابد. پس می‌توان از پروتئین واکنشی C به‌عنوان یک نشانگر التهابی برای نظارت بر پروسه پیشرفت بیماری التهابی پرپودنتال استفاده کرد [۱۹].

4. Anti-infective
5. Serum Amyloid A (SAA)
6. P-gingivalis
7. Full mouth extraction
8. Plasminogen

غلظت تیپیکال فیبرینوژن در پلاسما خون، تقریباً ۲/۵ گرم در لیتر است [۳۲].

آنا و همکاران بیان کردند پریدونتیت مزمن، مرتبط با سطوح سرمی بالاتر نشانگرهای التهابی مثل فیبرینوژن است و با افزایش شدت بیماری سطوح آن افزایش می‌یابد [۳۳].

چندی و همکاران بیان کردند، سطوح پلاسمایی فیبرینوژن، در بیماران پریدونتیت مزمن و مهاجم، بالاتر از افراد سالم است و به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی در شرایط التهابی استفاده می‌شود [۳۴].

تریپاتی و همکاران بیان کردند سطوح پلاسمایی فیبرینوژن، در بیماران پریدونتیت مزمن شدید، بالاتر از انواع ملایم، متوسط و افراد سالم بود [۳۵].

لکتین اتصال مانان^{۱۲}

لکتین اتصال مانان یک مولکول مهم در ایمنی ذاتی است. مسیر کمپلمان را تحریک کرده و به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد ضعیف مطرح است. این مولکول طی دفاع میزبان در پروسه بیماری پریدونتیت نقش دارد. تولید لکتین اتصال مانان، در کبد صورت می‌گیرد. جزء خانواده کلکتین^{۱۳} و شامل یک ناحیه کلانمانند است که دارای یک دامنه لکتین متصل به کربوهیدرات است، لکتین اتصال مانان توانایی تشخیص ساختارهای کربوهیدراتی را در انواع میکروارگانیسم‌ها دارد. از آنجایی که پاتوژن‌های پریدونتال، مثل P.g و A.a^{۱۴}، دارای پلی ساکارید غنی از مانان هستند، با اتصال لکتین اتصال مانان به باکتری‌ها، با پروتئین‌های سرین مرتبط با لکتین اتصال مانان، تعامل کرده، کمپلکس لکتین اتصال مانان را تشکیل می‌دهد. کمپلکس لکتین اتصال مانان ساختارهای کربوهیدراتی، بر روی سطح باکتری، با C4 در تعامل هستند و می‌توانند مسیر کمپلمان را فعال کنند. متوسط میزان لکتین اتصال مانان ۶/۱ تا ۲/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر است. افراد با میزان کمتر از ۱/۰ تا ۰/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر، به‌عنوان کمبود لکتین اتصال مانان در نظر گرفته می‌شوند. لکتین اتصال مانان در فرایندهای التهابی و عفونی افزایش می‌یابد [۲].

مافی و همکاران، مطالعه‌ای به‌منظور بررسی اثر بیماری پریدونتیت بر سطوح لکتین اتصال مانان و بررسی کمبود لکتین اتصال مانان نسبت به مستعد کردن افراد به بیماری پریدونتیت انجام دادند و نتیجه گرفتند، غلظت پلاسمایی لکتین اتصال مانان در افراد مبتلا به پریدونتیت متوسط و شدید، با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد. همچنین کمبود لکتین اتصال مانان، ارتباطی با استعداد بیشتر به بیماری پریدونتیت ندارد [۳۶].

۲ نوع فعال‌کننده پلاسمینوژن وجود دارد: فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع بافتی^۹ و فعال‌کننده پلاسمینوژن پرو-یوروکیناز^{۱۰} که نوع Urokinase است. هر دوی آن‌ها به‌عنوان بخشی از آبشار آنزیمی شناخته می‌شوند، در تبدیل پروآنزیم پلاسمینوژن، به پروتئیناز وسیع‌الطیف و پلاسمین نقش دارند. در بیماری پریدونتیت در نواحی التهابی، پلاسمین تشکیل می‌شود [۲۷].

بین و همکاران بیان کردند، فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع بافتی در تخریب بافت‌های پریدونتال، نقش مهمی دارد و به‌عنوان یک نشانگر التهابی برای نظارت بر بیماری پریدونتال استفاده می‌شود [۲۸].

پلاسمینوژن، در مخاط دهان، بزاق و مایع شیار لثه، در غلظت‌های ۱۰۰ برابر بیشتر از پلاسما، یافت شده و مایع شیار لثه، شامل هر ۲ نوع پلاسمینوژن و همچنین بازدارنده‌های آن‌هاست.

فعالیت پلاسمینوژن در ناحیه متفلس شده اپی‌تلیوم جانکشنال، در بافت سالم و پس از درمان پریدونتال مشاهده شد [۲۹].

پاپادیمیتریو و همکاران بیان کردند، فعالیت پلاسمینوژن و آنتی‌ژن فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع بافتی، در لثه ملتهب در مقایسه با لثه سالم، افزایش یافت. آن‌ها نتیجه گرفتند، می‌توان از فعالیت پلاسمینوژن و سطوح آنتی‌ژنی فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع بافتی، برای ارزیابی پیشرفت بیماری پریدونتال استفاده کرد [۳۰].

فیبرینوژن^{۱۱}

یکی دیگر از انواع پروتئین‌های فاز حاد که عمدتاً توسط کبد تولید می‌شود، فیبرینوژن است. مانند سایر پروتئین‌های فاز حاد مثبت ذکر شده، در شرایط التهاب و عفونت سطوح آن افزایش می‌یابد. فیبرینوژن، گلیکوپروتئین به وزن ۳۴۰ کیلو دالتون است. متشکل از ۲ واحد فرعی یکسان است. اتصال این دو واحد به واسطه پیوندهای دی‌سولفیدی انجام می‌شود. فیبرینوژن، در هموستاز اولیه و ثانویه، نقش دارد. طی هموستاز اولیه، به‌عنوان عامل انعقاد خون عمل کرده و از تجمع پلاکت حمایت می‌کند. در نوع ثانویه، به تشکیل لخته فیبرینی کمک می‌کند [۳۱].

در پروسه‌های التهابی، سطوح فیبرینوژن، تا میزان ۲ تا ۱۰ واحد افزایش می‌یابد. علاوه بر سلول‌های کبدی، سلول‌های اپی‌تلیالی روده و ریه در پاسخ به عفونت آن را تولید می‌کنند. علاوه بر آن، محصولات تخریب فیبرینوژن یا فیبرین، قادر به تحریک تولید آن هستند. مطالعات بیان کردند، تولید اضافی فیبرینوژن می‌تواند در تنظیم پاسخ ایمنی میزبان نقش داشته باشد. همین‌طور یک رابطه بین پلی مورفیسم 455G/A در ناحیه Frankling 5 پروموتورژن B فیبرینوژن وجود دارد. و می‌تواند بیانگر خطر پریدونتیت مزمن باشد [۳۱].

12. Mannan –Binding Lectin (MBL)

13. Collectin

14. Aggregatibacter actinomycetemcomitans

9. Tissue-type Plasminogen Activator (t-PA)

10. Pro-urokinase Plasminogen Activator (u-PA)

11. Fibrinogen

CD₁₄

CD₁₄، از انواع پروتئین‌های فاز حاد است و بر روی انواعی از سلول‌ها، مانند ماکروفاژ و نوتروفیل، کندروسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، فیبروبلاست‌های لته، کراتینوسایت‌ها، سلول‌های B و سلول‌های اپی‌تلیالی روده انسان، دیده می‌شود. در ابتدا به‌عنوان یک گیرنده برای لیپوپلی ساکارید باکتری‌های گرم منفی، گیرنده پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت و ارائه به مونوسیت‌ها توصیف شد. سطح سرمی CD₁₄، می‌تواند در شرایط التهابی، مانند بیماری‌های آرتریت روماتوئید، بیماری کبدی، لوپوس اریتماتوز و غیره افزایش یابد. علاوه بر آن CD₁₄، اخیراً به‌عنوان عامل تنظیمی، توسط تعامل مستقیم با سلول‌های B و T، پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کند [۲].

در مطالعه نیکو و همکاران بیان شده سطوح CD₁₄ در پریدونتیت، افزایش می‌یابد. این افزایش با شدت تخریب بیماری پریدونتال و همچنین با نشانگرهای التهاب سیستمیک همراه است [۴۱].

در مرور سیستماتیک هیرش و همکاران نشان داده شد، میانگین غلظت CD₁₄، به‌طور معنی‌دار در سرم افراد مبتلا به پریدونتیت، نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. همچنین رابطه معنی‌داری بین گسترش بیماری پریدونتال پیشرفته و سطوح این پروتئین وجود داشت [۴۲].

هایاشی و همکاران نتیجه گرفتند، سطوح سرمی CD₁₄، در افراد مبتلا به پریدونتیت مزمن به‌طور معناداری بالاتر از افراد سالم است. این سطوح، مرتبط با شدت پریدونتیت است. مقادیر سرمی آن در مدت نزدیک به ۲ سال پس از درمان غیرجراحی و جراحی پریدونتال کاهش می‌یابد [۴۳].

لاکتوفرین^{۱۷}

لاکتوفرین، به‌عنوان یکی از اجزای مهم ایمنی ذاتی به‌خصوص در محافظت از سطوح مخاطی در برابر عفونت‌های میکروبیال، شناخته شده است. لاکتوفرین، یک گلیکوپروتئین متصل به آهن در بزاق است و توسط سلول‌های اپی‌تلیالی گلندولار و نوتروفیل‌ها تولید می‌شود. این گلیکوپروتئین، در انتقال آهن و تنظیم هموستاز آهن در بدن نقش دارد. به ۲ فرم بدون آهن^{۱۸} و متصل به آهن^{۱۹}، یافت می‌شود. همچنین قادر است، توسط جداسازی آهن از چسبندگی باکتری جلوگیری کند [۴۴].

لاکتوفرین، به‌طور مکرر در ترشحات برون‌ریز انسان مانند بزاق، عرق، اشک و شیر یافت می‌شود. لکوسیت‌های پلی مورفونوکلوپور، قادرند این ماده را در گرانول‌های خود ذخیره کنند.

سطح پلاسمای لکتین اتصال مانان، در افراد سیگاری بالاتر است. افراد سیگاری، بیماری پریدونتال را با شدت بیشتری نشان می‌دهند. اما به نظر نمی‌رسد کمبود لکتین اتصال مانان، بر استعداد به پریدونتیت و شدت آن اثر بگذارد. مکانیسم‌های این ارتباط، تاکنون شناسایی نشده است. لکتین اتصال مانان، به‌عنوان یک پروتئین مهم ایمنی ذاتی شناخته‌شده، علاوه بر اینکه به‌صورت یک اپسونین عمل می‌کند، می‌تواند مسیر کمپلمان را فعال کرده و این عمل را با روشی مستقل از آنتی‌بادی انجام می‌دهد [۳۶].

هپتوگلوبین^{۱۵}

از دیگر انواع پروتئین‌های فاز حاد مثبت، هپتوگلوبین است که دارای باند قوی با هموگلوبین است. این پروتئین به اینترگرین‌های CD18/CD11b بر روی غشای لکوسیت‌ها متصل می‌شود و تعیین آن با سنجش اتصال هموگلوبین ممکن است نتایج قابل‌اعتمادی در پی نداشته باشد. هپتوگلوبین، کمپلکسی تشکیل می‌دهد و سپس توسط سلول‌های کبدی به‌سرعت پاک می‌شود و هموگلوبین آزاد ناشی از همولیز داخل عروقی را حذف می‌کند. میزان این پروتئین فاز حاد، ممکن است در اریترولیز وسیع و خون همولیتیک کاهش یابد. همچنین دارای توانایی ضدالتهابی است [۲۲]. همچنین به‌عنوان عامل باکتریواستاتیک و آنتی‌اکسیدان، به‌صورت غیرمستقیم عمل کرده و به دنبال ایجاد التهاب، عفونت و آسیب، میزانش تا حدود ۲ تا ۱۰ واحد، افزایش می‌یابد [۲۲، ۳۷].

کدخدازاده و همکاران، ارتباطی بین هپتوگلوبین و توالی آلل NRAMP₁ و حضور پاتوژن‌های پریدونتال مصرف‌کننده هم^{۱۶} در بیماران پریدونتیت مزمن و پری ایمپلنتایتیس یافتند [۳۸].

تانگ و همکاران، سطوح بالاتر هپتوگلوبین را در بزاق، مایع شیار لته و سرم افراد مبتلا به پریدونتیت مزمن و ژنوتیپ، گزارش کردند [۳۷].

جیانوپولو و همکاران، در مطالعه خود مقایسه اثر ۳ مداخله درمانی مختلف، شامل فتودینامیک تراپی، لیزردایود و جرمگیری عمیق بر روی سطوح هپتوگلوبین و سایتوکاین در مایع شیار لته پاکت‌های باقیمانده پریدونتال را بررسی کردند و هیچ تفاوت چشمگیری بین این ۳ مداخله درمانی در هر نقطه زمانی برای هپتوگلوبین بیان نکردند [۳۹].

هی و همکاران بیان کردند، هپتوگلوبین می‌تواند جزئی از دفاعی میزبان باشد و به‌عنوان یک نشانگر بالقوه جدید به‌منظور نظارت بر پریدونتیت به کار رود [۴۰].

17. Lactoferrin
18. Apo-lactoferrin (Apo-Lf)
19. Fe-lactoferrin (Fe-Lf)

15. Haptoglobin
16. Heme

مهاجم ژنرالیزه را بررسی کردند. آن‌ها بیان کردند، سطوح بزاقیپنتراکسین-۳ در گروه پریدونتیت مزمن و گروه کنترل مشابه بود. اما در گروه پریدونتیت مهاجم، به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. همچنین نتیجه گرفتند ممکن است بتوان از غلظت بزاقی پنتراکسین-۳ به‌عنوان یک نشانگر بالقوه در تشخیص بیماری پریدونتال استفاده کرد [۵۰].

لاکشماتان و همکاران، در مطالعه خود سطوح پنتراکسین-۳ در بافت‌های لثه‌ای افراد مبتلا به پریدونتیت مزمن و مهاجم را بررسی کردند. آن‌ها بیان کردند میزان این سطوح در افراد مبتلا به پریدونتیت مهاجم بالاتر از افراد مبتلا به پریدونتیت مزمن و افراد سالم است. همچنین بین سطوح پنتراکسین-۳ و پارامترهای کلینیکی بین گروه‌های پریدونتیت ارتباط مثبتی وجود دارد، به‌طوری‌که مهم‌ترین پارامتر کلینیکی پیش‌بینی‌کننده مرتبط با پنتراکسین-۳، عمق پروب^{۳۱} است. [۴۹]

پردیپ و همکاران، سطوح پنتراکسین-۳ را در پلاسما و مایع شیار لثه در شرایط بیماری و سلامت پریدونتال مقایسه کردند. آن‌ها نتیجه گرفتند در افراد مبتلا به پریدونتیت، غلظت پنتراکسین-۳ افزایش یافته و می‌توان از آن به‌عنوان یک نشانگر التهابی در تشخیص این بیماری استفاده کرد [۵۱].

فوجی تا و همکاران، در مطالعه‌شان ارتباط بین سطوح پنتراکسین-۳ و سایتوکاین در مایع شیار لثه و پارامترهای کلینیکی بیماری پریدونتیت مزمن را بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند، میانگین سطوح پنتراکسین-۳ و سایر نشانگرهای التهابی، مثل $IL-1\beta$ ، $IL-10$ ، $IL-8$ ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ در نواحی بیماری بالاتر از نواحی سالم بود. به‌طوری‌که ممکن است بتوان از میزان سطوح پنتراکسین-۳ مایع شیار لثه، به‌عنوان نشانگر تشخیصی در بیماری پریدونتال استفاده کرد [۵۲]. کلس و همکاران نشان دادند، سطوح سرمی پنتراکسین-۳، بیشتر با تخریب بافتی در دوره‌های اولیه بیماری پریدونتیت مرتبط بود [۵۳].

سرولوپلاسمین^{۳۲}

سرولوپلاسمین، یکی از انواع واکنش‌دهنده‌های فاز حاد است. به انتقال مس در بدن کمک کرده و بر جذب آهن به داخل سلول‌ها اثر می‌گذارد. میزانش در شرایط التهابی، افزایش می‌یابد. همچنین به دلیل خاصیت تبدیل فرم فروس آهن به فرم فریک آن، بر جذب آهن به داخل سلول‌ها مؤثر است. به همین دلیل تغییرات در آهن سرم، اغلب با تغییر در سرولوپلاسمین سرم همراه است. مانند سایر واکنش‌دهنده‌های فاز حاد مثبت که سطوحشان در شرایط التهابی افزایش می‌یابد، این ماده نیز در شرایط التهابی همچون پریدونتیت، نسبت به شرایط سالم، میزان بالاتری را نشان می‌دهد.

گلیموال و همکاران در مطالعه خود، تفاوت غلظت لاکتوفیرین بزاق در افراد دارای پریدونتیت با افراد سالم را بررسی و بیان کردند، افراد مبتلا به پریدونتیت مزمن، دارای غلظت‌های بالاتری از لاکتوفیرین در بزاق کامل تحریک‌شده هستند. بنابراین سطوح افزایش‌یافته لاکتوفیرین بزاق، می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر در بیماری پریدونتیت باشد [۴۵].

مطالعه جنتش و همکاران، لاکتوفیرین و سایر نشانگرهای التهابی مایع شیار لثه و بزاق، قبل و ۱۴ روز بعد از درمان جراحی پریدونتال را با استفاده از یک تکنیک فلپ حداقل تهاجمی بررسی کرد. در این مطالعه بیان می‌شود، غلظت لاکتوفیرین در مایع شیار لثه، از $1/63$ به $1/2$ میلی‌گرم در لیتر به میزان قابل توجهی کاهش یافت. این کاهش، در مقدار کل جمع‌آوری شده بود. همچنین این کاهش، در بزاق غیرتحریکی و بزاق تحریکی نشان داده شد. بنابراین می‌توان از لاکتوفیرین برای نظارت بر نتایج درمان پریدونتال استفاده کرد. [۴۶]

گزارش شده است سطوح مایع شیار لثه‌ای لاکتوفیرین در بیماری‌های ژنزیویت، پریدونتیت مزمن و پریدونتیت مهاجم، مشابه و این میزان بالاتر از افراد نرمال است [۴۷].

آدونوژیاناکی و همکاران بیان کردند، سطوح این گلیکو پروتئین در مایع شیار لثه، هم با تعداد لکوسیت‌های پلی مورفونوکلوثر و هم با شدت بیماری پریدونتال مرتبط است. پس از درمان بیماری، کاهش در سطوح لاکتوفیرین دیده می‌شود. این کاهش در مایع شیار لثه و خون محیطی افرادی که به‌طور تجربی در آن‌ها ژنزیویت ایجاد شده بود، پس از پروسیجرهای بهداشت دهانی نیز دیده شد. [۴۸]

پنتراکسین-۳^{۲۰۳}

پنتراکسین‌ها، پروتئین‌های فاز حاد متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌های حفظ‌شده در تکامل هستند. به‌عنوان نشانگر التهابی در نظر گرفته شده، نقش مهمی در مقاومت ذاتی میزبان، تنظیم التهاب و پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوتیک دارند [۴۹]. پنتراکسین‌ها، توسط سلول‌های مختلفی همچون ماکروفاژ و اندوتلیال، سلول‌های دندریتیک و توسط سایتوکاین و اندوتوکسین‌هایی مانند محصولات باکتریایی، $IL-1$ و $TNF-\alpha$ تولید می‌شوند. همچون سایر پروتئین‌های فاز حاد، در پاسخ به شرایط التهابی و عفونی افزایش می‌یابند. همچنین قادر است، آبشار کمپلمان را فعال کرده، به‌عنوان یک شاخص مستقل برای تعیین فعالیت بیماری پریدونتال به کار رود [۲].

گوموش و همکاران، در مطالعه‌شان سطوح سرمی و بزاقی پنتراکسین-۳ در بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن و

21. Probing Depth
22. Ceruloplasmin

20. Pentraxin-3(PTX3)

YKL-40^{۲۴}

YKL-40، یک نشانگر التهابی بالقوه جدید در رابطه با شرایط التهابی حاد و مزمن است. از انواع پروتئین‌های شبه‌پستانداران کیتیناز است، اما هیچ‌گونه فعالیت کیتیناز و آنزیمی ندارد. در شرایط التهابی، توسط ماکروفاژ و نوتروفیل تولید می‌شود.

علاوه بر سلول‌های ذکر شده، YKL-40 می‌تواند توسط سلول‌های اندوتلیال، کندروسیت‌های آرتریک، سلول‌های عضله صاف، سلول‌های سرطانی و جنینی تولید شود. احتمالاً نقش در مهاجرت، تکثیر، تمایز، چسبندگی سلولی، التهاب و حفاظت از آپوپتوز، نیز دارد. به‌عنوان فاکتور رشدی، برای سلول‌های بافت همبندی مطرح است و می‌تواند به افزایش تکثیر سلولی منجر شود. در شرایط پاتولوژیک، نقش مرتبط با هومئوستازیس نیز ایفا می‌کند [۵۸].

مطالعات اخیر نشان دادند سطوح YKL-40، در شرایط التهابی مختلف افزایش می‌یابد. بیمارانی که مبتلا به چندین بیماری سیستمیک هستند، سطوح بالاتری از این ماده نشان می‌دهند. همچنین، سطوح سرمی و مایع شیار لته‌ای YKL-40 و IL-6، با تغییر شرایط از ژینژیویت به پرودنتیت، افزایش می‌یابند.

چاوان و همکاران بیان کردند YKL-40، در نمونه‌های سرم افراد سالم و افراد مبتلا به پرودنتیت مزمن، شناسایی شده است. به‌طوری‌که این سطوح، در گروه پرودنتیت مزمن، بالاتر است. در این مطالعه از YKL-40، به‌عنوان یک بیومارکر جدید در پیشرفت بیماری پرودنتال نام برده شد [۵۹].

کیدو در مطالعه خود سطوح YKL-40 در مایع شیار لته بیمارانی مبتلا به پرودنتیت و دیابت تیپ ۲ را بررسی کرد. وی بیان کرد، سطوح مایع شیار لته‌ای YKL-40، در افراد مبتلا به پرودنتیت مزمن، افزایش می‌یابد. می‌توان از YKL-40، به‌عنوان یک نشانگر التهابی برای نظارت کردن بر بیماری پرودنتال استفاده کرد. [۶۰]

دامودار اثر درمان غیرجراحی پرودنتال بر سطوح YKL-40، به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد در مایع شیار لته در افراد مبتلا به پرودنتیت مزمن، با و بدون دیابت ملیتوس تیپ ۲ را بررسی کرد. وی گزارش کرد، میزان این نشانگرهای التهابی در افراد پرودنتیت مزمن مبتلا به دیابت و افراد سالم، بالاتر از گروه بدون ابتلا به پرودنتیت است. در ۶ هفته پس از درمان جرمگیری و تسطیح سطوح ریشه، سطوح آن، کاهش می‌یابد. به‌طوری‌که این کاهش، هم در گروه پرودنتیت مزمن با دیابت ملیتوس و هم گروه پرودنتیت مزمن بدون دیابت دیده شده است. در این مطالعه از YKL-40، به‌عنوان یک بیومارکر مهم در تشخیص پرودنتیت مزمن نام برده شد [۶۱].

در بیماران مبتلا به پرودنتیت مهاجم این سطوح نسبت به نوع مزمن بالاتر است و به‌عنوان یک نشانگر التهابی، به‌منظور تشخیص بیماری می‌توان از آن استفاده کرد [۵۴].

گویتا و همکاران بیان کردند، سطوح سرمی سرولوپلاسمین، در هر ۲ گروه بیماران مبتلا به پرودنتیت مزمن و مهاجم، افزایش می‌یابد. میزان این سطوح در پرودنتیت مهاجم، بالاتر است. با افزایش شدت بیماری، سطوح سرمی آن افزایش می‌یابد. همچنین در این مطالعه نتیجه گرفته شد می‌توان از سرولوپلاسمین، به‌عنوان یک نشانگر بالقوه برای تشخیص پرودنتیت استفاده کرد [۵۵].

عبدالکریم و همکاران گزارش کردند، سطوح سرمی سرولوپلاسمین، در افراد پرودنتیت مزمن به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود. ۴ هفته پس از درمان غیرجراحی پرودنتال، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت [۵۶].

فریتین^{۲۳}

فریتین، به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد که طی بیماری التهابی مزمن افزایش می‌یابد، مطرح است. عملکرد اصلی آن به‌عنوان ذخیره‌کننده آهن در یک فرم محلول غیرسمی است و می‌تواند در برابر واکنش‌های کاهش اکسیداسیون به واسطه آهن از سلول محافظت کند. سطوح سرمی آن معمولاً بیان‌کننده کل ذخایر آهن بدن است. در مطالعات اخیر بیان شده سطوح آن همچون سایر واکنش‌دهنده‌های فاز حاد مثبت، طی پروسه‌های التهابی همچون پرودنتیت مزمن، افزایش یافته و متعاقب درمان با کاهش التهاب، کاهش می‌یابد [۱۰].

به علاوه، نقش مهمی در پاسخ ایمنی میزبان ایفا می‌کند، به افزایش در مهاجرت آن در مواجهه با عامل عفونی خواهد منجر شد. سطوح فریتین، توسط آهن و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی تنظیم می‌شوند.

در مطالعه چاکرابورتی و همکاران، سطوح فریتین در افراد مبتلا به پرودنتیت مزمن، بالاتر از افراد سالم گزارش شده است. در ۳ ماه پس از درمان غیرجراحی پرودنتال، به حد سطح کنترل کاهش می‌یابد [۱۰].

فرامرزی و همکاران بیان کردند، درمان غیرجراحی پرودنتال با کاهش سطح التهاب، به کاهش معنی‌دار سطح سرمی فریتین منجر شد. استفاده جانبی از ملاتونین، به‌عنوان یک مکمل، به کاهش بیشتر در سطوح سرمی فریتین منجر شد، اما این کاهش از نظر آماری معنادار نبود [۵۷].

24. The name YKL-40 was derived from the three N-terminal amino acids - tyrosine (Y), lysine (K), and leucine (L) - present on the secreted form

23. Ferritin

آلفا ۲ گلیکوپروتئین غنی از لوسین^{۲۵}

نیاز، به هدف حذف عوامل موضعی و باقی مانده، اقدام به درمان جراحی پریدونتال می‌شود. با بررسی مطالعات مختلف و گزارش نتایج به دست آمده نتیجه‌گیری می‌شود پس از درمان پریدونتال، غلظت پروتئین‌های فاز حاد، روندی معکوس در پیش می‌گیرند. به طوری که غلظت انواع مثبت، کاهش و انواع منفی، افزایش می‌یابد [۱].

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این تحقیق ملاحظات اخلاقی وجود نداشت.

حامی مالی

این مطالعه، هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان، در جمع‌آوری داده‌ها و نگارش همه بخش‌های مطالعه، مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

هپسیدین

هپسیدین یک هورمون مشتق از کبد است. وظیفه‌اش، تنظیم متابولیسم آهن است. افزایش سنتز آن، به جذب آهن در ذخایر ماکروفاژ منجر می‌شود. به علاوه تولید هپسیدین، توسط بار آهن بدن و سایتوکاین‌های التهابی، تنظیم می‌شود که بیانگر ارتباط این هورمون با شرایط التهابی است.

مطالعه لیت و همکاران نشان دادند، درمان غیرجراحی پریدونتال در ۹۰ روز، سطوح سرمی هپسیدین را کاهش می‌دهد [۶۳].

گوا و همکاران بیان کردند سطوح سرمی هپسیدین، در بیماران پریدونتیت مزمن و پریدونتیت مزمن با دیابت ملیتوس تیپ ۲، بالاتر از گروه کنترل بود [۶۴].

ویلا و همکاران گزارش کردند، در ۳ ماه پس از درمان غیرجراحی پریدونتال، سطوح سرمی پروهپسیدین، کاهش یافت.

نتیجه‌گیری

پریدونتیت، به عنوان یک بیماری التهابی عفونی بافت‌های ساپورت کننده اطراف دندان است. در صورت عدم درمان، به تخریب طولانی مدت بافت‌های ساپورت کننده منجر می‌شود. علاوه بر آن، می‌تواند به پاسخ‌های التهابی موضعی و سیستمیک منجر شود. متعاقباً تغییر در سطوح پروتئین‌های فاز حاد ایجاد کند [۱]. پروتئین‌های فاز حاد، به عنوان دسته‌ای از پروتئین‌ها که در پاسخ به شرایط التهابی، دچار تغییر در سطوح سرمی و پلاسمایی می‌شوند، به انواع مثبت و منفی تقسیم می‌شوند. به طوری که در شرایط التهابی، افزایش غلظت در نوع مثبت و کاهش غلظت در نوع منفی دیده می‌شود [۲]. درمان پریدونتال شامل نوع غیرجراحی است که اولین قدم در روند درمان است و هدفش، حذف عوامل اتیولوژیک و کاهش التهاب است. به طوری که گلداستاندارد در درمان غیرجراحی پریدونتال، جرمگیری و تسطیح سطوح ریشه است. پس از آن در صورت

25. Leucin-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)

References

- [1] Upta S, Gupta I, Gupta R, BJ JA, Goswami A, Singh D. A comparative evaluation of serum CRP levels in chronic and aggressive periodontitis patients before and after non-surgical periodontal therapy-a clinical study. *University Journal of Dental Sciences*. 2020; 6(3):9-15. [DOI:10.21276/ujds.2020.6.3.2]
- [2] Polepalle T, Moogala S, Boggarapu S, Pesala DS, Palagi FB. Acute phase proteins and their role in periodontitis: A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(11):ZE01-5. [PMID] [PMCID] [DOI:10.7860/JCDR/2015/15692.6728]
- [3] Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003; 30(12):1046-52. [PMID]
- [4] Lobão WJM, Carvalho RCC, Leite SAM, Rodrigues VP, Batista JE, Gomes-Filho IS, et al. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2019; 91(2):e20170652. [PMID]
- [5] Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2005; 76(Suppl 11S):2106-15. [DOI:10.1902/jop.2005.76.11-S.2106]
- [6] Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *Journal of Periodontology*. 2009; 80(4):594-602. [DOI:10.1902/jop.2009.080561] [PMID]
- [7] Pradeep AR, Anuj S. Anemia of chronic disease and chronic periodontitis: does periodontal therapy have an effect on anemic status? *Journal of Periodontology*. 2011; 82(3):388-94. [PMID]
- [8] Jacobsen S. Review of equine acute-phase proteins. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*. 2007; 53:230-5. [Link]
- [9] Walton RM, Cowell RL, Valenciano AC. *Equine hematology, cytology, and clinical chemistry*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2021. [DOI:10.1002/9781119500186]
- [10] Chakraborty S, Tewari S, Sharma RK, Narula SC. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum ferritin levels: an interventional study. *Journal of Periodontology*. 2014; 85(5):688-96. [PMID]
- [11] Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010; 37(1):30-6. [PMID]
- [12] Lu Q, Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010; 37(9):789-96. [PMID]
- [13] Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research*. 2000; 79(1):49-57. [DOI:10.1177/00220345000790010] [PMID]
- [14] Machado V, Botelho J, Escalda C, Hussain SB, Luthra S, Mascarenhas P, et al. Serum C-reactive protein and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:706432. [DOI:10.3389/fimmu.2021.706432] [PMID] [PMCID]
- [15] Luthra S, Grover HS, Singh A, Lall A, Masamatti SS. Comparative evaluation of C-reactive protein and complete blood count in chronic periodontitis patients following Phase I therapy: A serological and hematological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2019; 23(6):525-533. [DOI:10.4103/jisp.jisp_639_18] [PMID] [PMCID]
- [16] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*. 2018; 89 (Suppl 1):S159-S72. [DOI:10.1002/JPER.18-0006] [PMID]
- [17] Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2006; 77(6):933-9. [DOI:10.1902/jop.2006.050165] [PMID]
- [18] Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2014; 29(1):69-77. [DOI:10.5935/1678-9741.20140013] [PMID] [PMCID]
- [19] Jayaprakash D, Aghanashini S, Vijayendra RR, Chatterjee A, Rosh RM, Bharwani A. Effect of periodontal therapy on C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of patients with gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014; 18(4):456-60. [DOI:10.4103/0972-124X.138688] [PMID] [PMCID]
- [20] Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS, et al. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8(10):e77441. [DOI:10.1371/journal.pone.0077441] [PMID] [PMCID]
- [21] Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008; 35(4):277-90. [DOI:10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x] [PMID]
- [22] Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2005; 6(11):1045-56. [PMID] [PMCID]
- [23] Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *Journal of Periodontal and Implant Science*. 2015; 45(1):14-22. [DOI: https://doi.org/10.5051/jpis.2015.45.1.14] [PMID] [PMCID]
- [24] Aoki-Nonaka Y, Nakajima T, Miyauchi S, Miyazawa H, Yamada H, Domon H, et al. Natural killer T cells mediate alveolar bone resorption and a systemic inflammatory response in response to oral infection of mice with *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*. 2014; 49(1):69-76. [DOI:10.1111/jre.12080 PMID:23586756] [PMID]

- [25] Graziani F, Cei S, La Ferla F, Vano M, Gabriele M, Tonetti M. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: An exploratory trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010; 37(7):638-43. [DOI:10.1111/j.1600-051X.2010.01578.x] [PMID]
- [26] Vuletic S, Taylor BA, Tofler GH, Chait A, Marcovina SM, Schenck K, et al. SAA and PLTP activity in plasma of periodontal patients before and after full-mouth tooth extraction. *Oral Diseases*. 2008; 14(6):514-9. [DOI:10.1111/j.1601-0825.2007.01411.x] [PMID]
- [27] Buduneli N, Buduneli E, Kardeşler L, Lappin D, Kinane DF. Plasminogen activator system in smokers and non-smokers with and without periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005; 32(4):417-24. [PMID]
- [28] Yin X, Bunn CL, Bartold PM. Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000; 27(3):149-56. [10.1034/j.1600-051x.2000.027003149.x] [PMID]
- [29] Wyganowska-Świątkowska M, Surdacka A, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. The plasminogen activation system in periodontal tissue (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2014; 33(4):763-8. [PMID]
- [30] Papadimitriou S, Tsantarliotou M, Makris G, Papaioannou N, Batzios Ch, Kokolis N, et al. A clinical study of plasminogen activator activity in gingival tissue in dogs with gingivitis and periodontitis. *Research in Veterinary Science*. 2006; 80(2):189-93. [DOI:10.1016/j.rvsc.2005.06.002] [PMID]
- [31] Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, De Nardin E. Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2003; 74(3):329-37. [DOI:10.1902/jop.2003.74.3.329] [PMID]
- [32] Erickson HP. Size and shape of protein molecules at the nanometer level determined by sedimentation, gel filtration, and electron microscopy. *Biological Procedures Online*. 2009; 11:32-51. [PMID] [PMCID]
- [33] Ana P, Draginja K, Dimitrije M, Ivan M, Mariola S. The markers of systemic inflammation in patients with chronic periodontitis: leukocytes, C-reactive protein and fibrinogen. *World Journal of Preventive Medicine*. 2013; 1(3):43-9. [Link]
- [34] Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, et al. Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: A clinico-biochemical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11(3):ZC41-5. [DOI:10.7860/JCDR/2017/23100.9552] [PMID] [PMCID]
- [35] Tripathi VD. Estimation of fibrinogen and ESR-hemostatic markers in patients with mild, moderate and severe periodontitis. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2014; 6(1):32-6. [Link]
- [36] Maffei G, Brouwer N, Dolman KM, van der Velden U, Roos D, Loos BG. Plasma levels of mannan-binding lectin in relation to periodontitis and smoking. *Journal of Periodontology*. 2005; 76(11):1881-9. [DOI:10.1902/jop.2005.76.11.1881] [PMID]
- [37] Tang H, Yuan C, Ma Z, Zhu C, Tong P, Gallagher JE, et al. The potentiality of salivary peptide biomarkers for screening patients with periodontal diseases by mass spectrometry. *Clinical Chimica Acta*. 2019; 495:278-86. [DOI:10.1016/j.cca.2019.04.076] [PMID]
- [38] Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Tabari ZA, Amid R, Moscovichi A. Association of haptoglobin and natural resistance-associated macrophage protein 1 alleles with heme-consuming periodontal pathogens in chronic periodontitis and peri-implantitis: A pilot study. *Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry*. 2020; 12(1):37-42. [DOI:10.34172/japid.2020.006] [PMID] [PMCID]
- [39] Giannopoulou C, Cappuyns I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *Journal of Periodontology*. 2012; 83(8):1018-27. [DOI:10.1902/jop.2011.110281] [PMID]
- [40] Haigh BJ, Stewart KW, Whelan JR, Barnett MP, Smolenski GA, Wheeler TT. Alterations in the salivary proteome associated with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010; 37(3):241-7. [DOI:10.1111/j.1600-051X.2009.01525.x] [PMID]
- [41] Nicu EA, Laine ML, Morr  SA, Van der Velden U, Loos BG. Soluble CD14 in periodontitis. *Innate Immunity*. 2009; 15(2):121-8. [DOI:10.1177/1753425908101577] [PMID]
- [42] Hirsch V, Blufstein A, Behm C, Andrukhov O. The alterations in CD14 expression in periodontitis: A systematic review. *Applied Sciences*. 2021; 11(5):2444. [DOI:10.3390/app11052444]
- [43] Hayashi J, Masaka T, Ishikawa I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients. *Infection and Immunity*. 1999; 67(1):417-20. [PMID] [PMCID]
- [44] Arslan SY, Leung KP, Wu CD. The effect of lactoferrin on oral bacterial attachment. *Oral Microbiology and Immunology*. 2009; 24(5):411-6. [DOI:10.1111/j.1399-302X.2009.00537.x] [PMID]
- [45] Glimvall P, Wickstr m C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *Journal of Periodontal Research*. 2012; 47(5):655-60. [DOI:10.1111/j.1600-0765.2012.01479.x] [PMID]
- [46] Jentsch H, Sievert Y, G cke R. Lactoferrin and other markers from gingival crevicular fluid and saliva before and after periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004; 31(7):511-4. [DOI:10.1111/j.1600-051X.2004.00512.x] [PMID]
- [47] Berlutti F, Pilloni A, Pietropaoli M, Polimeni A, Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: Current status and perspective in periodontitis. *Annali di Stomatologia (Roma)*. 2011; 2(3-4):10-8. [PMCID]
- [48] Adonogianaki E, Moughal NA, Kinane DF. Lactoferrin in the gingival crevice as a marker of polymorphonuclear leukocytes in periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993; 20(1):26-31. [DOI:10.1111/j.1600-051X.1993.tb01755.x] [PMID]
- [49] Lakshmanan R, Jayakumar ND, Sankari M, Padmalatha O, Varghese S. Estimation of pentraxin-3 levels in the gingival tissues of chronic and aggressive periodontitis participants: An in vivo study. *Journal of Periodontology*. 2014; 85(2):290-7. [DOI:10.1902/jop.2013.120718] [PMID]

- [50] Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, Özçaka Ö, Buduneli N. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1 β in generalized aggressive or chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2014; 85(3):e40-6 [DOI:10.1902/jop.2013.130281] [PMID]
- [51] Pradeep AR, Kathariya R, Raghavendra NM, Sharma A. Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*. 2011; 82(5):734-41. [DOI:10.1902/jop.2010.100526] [PMID]
- [52] Fujita Y, Ito H, Sekino S, Numabe Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*. 2012; 100(2):215-21. [DOI:10.1007/s10266-011-0042-1] [PMID]
- [53] Keles GC, Balli U, Cetinkaya BO, Ayas B, Findik A, Keles ZP, et al. Biochemical analysis of pentraxin 3 and fibrinogen levels in experimental periodontitis model. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012:809801. [DOI:10.1155/2012/809801] [PMID] [PMCID]
- [54] Harshavardhana B, Rath SK, Mukherjee M. Evaluation of serum ceruloplasmin in aggressive and chronic periodontitis patients. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013; 17(3):333-7. [DOI:10.4103/0972-124X.115659] [PMID] [PMCID]
- [55] Gupta P, Kumar A. Effects on serum ceruloplasmin levels before and after non-surgical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2020; 19(2):48-52. [Link]
- [56] Mohammed AA, Youssef JM, Metwally SS, Anees MM. Evaluation of the serum ceruloplasmin level before and after non-surgical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Stomatological Disease and Science*. 2018; 2:3. [DOI:10.20517/2573-0002.2017.15]
- [57] Faramarzi M, Sadighi M, Chitsazi M, Esmailzadeh M, Foadvand G. The effect of adjunctive use of melatonin as a supplement on serum ferritin level in periodontal patients: A randomized, controlled trial. *Dental Research Journal*. 2021; 18(1):39. [Link]
- [58] Keles ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO, Emingil G. Analysis of YKL-40 acute-phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2014; 85(9):1240-6. [DOI:10.1902/jop.2014.130631] [PMID]
- [59] Chavan V, Sabavath S, Babu CH, Boyapati L. Estimation of YKL-40 acute-phase protein in serum of patients with periodontal disease and healthy individuals: A clinical-biochemical study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2019; 10(2):249-55. [DOI:10.4103/ccd.ccd_471_18] [PMID] [PMCID]
- [60] Kido J, Bando Y, Bando M, Kajiura Y, Hiroshima Y, Inagaki Y, et al. YKL-40 level in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis and type 2 diabetes. *Oral Diseases*. 2015; 21(5):667-73. [DOI:10.1111/odi.12334] [PMID]
- [61] Damodar S, Mehta DS. Effect of scaling and root planing on gingival crevicular fluid level of YKL-40 acute phase protein in chronic periodontitis patients with or without type 2 diabetes mellitus: A clinico-biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018; 22(1):40-44. [DOI:10.4103/jisp.jisp_95_17] [PMID] [PMCID]
- [62] Keles Yuçel ZP, Balli U. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG): A novel acute phase protein expressed in Stage 3 Grade C periodontitis before and after periodontal therapy. *Journal of Periodontology*. 2021; 92(1):104-12. [DOI:10.1002/JPER.20-0358] [PMID]
- [63] Leite SAM, Casanovas RC, Rodrigues VP, Pereira AFV, Ferreira TCA, Nascimento FRFD, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hepcidin and on inflammatory and iron marker levels. *Brazilian Oral Research*. 2019; 33:e055. [DOI:10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0055] [PMID]
- [64] Guo LN, Yang YZ, Feng YZ. Serum and salivary ferritin and Hepcidin levels in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2018; 18(1):63. [DOI:10.1186/s12903-018-0524-4] [PMID] [PMCID]