

Efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los niveles de Piridinolina (ICTP) en el fluido gingival crevicular (FGC)

Effect of Nonsurgical Periodontal Treatment on Levels of Pyridinoline (ICTP) in the Gingival Crevicular Fluid (GCF)

Jorge González Quesada DDS, MSc¹; Sonia Rivera Alvarez DDS²

1. Especialista y Máster en Periodoncia. Profesor Sección de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Especialista en Periodoncia. Profesora Catedrática. Ex-Directora del Departamento de Odontología Conservadora, Ex-Directora de la Escuela de Graduados, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Chile.

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

Recibido: 22-IX-2016

Aceptado: 5-XII-2016

Publicado Online First: 9-XII-2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.27465>

RESUMEN

La enfermedad periodontal destructiva afecta los tejidos de soporte del diente, teniendo como consecuencia final la pérdida del mismo; por lo cual la investigación se dirige hacia medidas objetivas de identificación de riesgo como lo son los biomarcadores de destrucción. Debido a que los estudios realizados con biomarcadores presentes en el fluido gingival crevicular (FGC) han reportado resultados promisorios, es factible asociar marcadores de degradación tisular con la progresión de la enfermedad periodontal. El objetivo del presente estudio es determinar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico, sobre los niveles de ICTP en el FGC de pacientes con periodontitis crónica. Materiales y métodos: En muestras de FGC (pre y postratamiento), tanto de sitios activos como de inactivos determinados según el método de tolerancia, se midieron los niveles de ICTP utilizando el ICTP EIA. Uni Q, los resultados se analizaron usando el programa Stata 7.0 y el student-test para las muestras no paramétricas. Resultados: Los niveles de ICTP disminuyeron significativamente después de realizar el tratamiento periodontal no quirúrgico ($p= 0,0001$). Conclusiones: De acuerdo con los resultados obtenidos, la ICTP puede ser un buen marcador para monitorear los efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico.

PALABRAS CLAVE

Piridinolina; Periodontitis; Fluido gingival crevicular.

ABSTRACT

The destructive periodontal disease affects the tissues supporting the teeth, with the final result in the loss of it; so the research is directed towards identifying objective measures of risk such as biomarkers of destruction. Because studies of biomarkers present in the gingival crevicular fluid (FGC) have reported promising results, it is possible associated markers of tissue degradation with the progression of periodontal disease. The aim of this study is to determine the effect of nonsurgical periodontal treatment on the levels of pyridinoline in the FGC patients with chronic periodontitis. Materials and Methods: FGC samples (before and after treatment), both active and inactive sites determined by the method of tolerance, ICTP levels were measured using the ICTP EIA. Uni Q, the results were analyzed using Stata 7.0 program and the student-test for nonparametric samples Results: ICTP levels decreased significantly after performing non-surgical periodontal treatment ($p = 0.0001$). Conclusions: According to the results, the ICTP may be a good marker to monitor the effects of nonsurgical periodontal treatment.

KEYWORDS

Pyridinoline; Periodontitis; Gingival crevicular fluid.

INTRODUCCIÓN

La investigación en el diagnóstico de las enfermedades periodontales ha sido dirigida hacia métodos de identificación de riesgo que puedan ser cuantificados mediante medidas objetivas; como lo son los biomarcadores de destrucción (1).

Un biomarcador o marcador biológico es una molécula medida objetivamente y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica (2). La saliva y el fluido gingival crevicular (FGC), son fáciles de recolectar y contienen marcadores sistémicos y locales derivados de enfermedad periodontal, y pueden ser la base para la evaluación de biomarcadores para la periodontitis y otras enfermedades sistémicas (3). La naturaleza simple y no invasiva del análisis de la saliva y del fluido gingival crevicular, pueden ser especialmente beneficiosas en la determinación del estatus actual periodontal, y para monitorear la respuesta al tratamiento (4). Algunos estudios han demostrado que la determinación de los niveles de mediadores en fluidos biológicos es un buen indicador de actividad

inflamatoria. Además, análisis relacionados con la patogénesis de las enfermedades periodontales, usualmente examinan marcadores bioquímicos e inmunológicos en saliva y FGC que pueden reflejar la extensión de la destrucción periodontal y posiblemente predecir futura progresión de la enfermedad. Biomarcadores presentes en el fluido gingival crevicular que han sido estudiados para el diagnóstico periodontal, incluyen proteínas del huésped (enzimas, inmunoglobulinas, interleuquinas, citoquinas, quimioquinas, prostaglandinas), hormonas, bacterias y sus productos (1).

El FGC es una compleja mezcla de factores derivados del suero, células inflamatorias como los neutrófilos polimorfonucleares, células estructurales del periodonto, endotoxinas bacterianas, productos finales del metabolismo bacteriano como el ácido butírico y el ácido propiónico, enzimas bacterianas como colagenasas y hialuronidasas (5), y poseen un gran potencial como indicadores de enfermedad periodontal, que experimentan variaciones después de la terapia periodontal (6).

El FGC es fácilmente recolectado y contiene biomarcadores y fluidos orales que pueden

ofrecer las bases para test diagnósticos paciente específicos para la enfermedad periodontal (7).

La matriz orgánica del hueso esta compuesta en un 90% por colágeno tipo I (8). Los productos de degradación del colágeno son marcadores evaluables de pérdida ósea en enfermedades metabólicas como osteoporosis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo. El biomarcador piridinolina (ICTP) representa una clase de molécula de degradación de colágeno que incluye piridinolina, deoxypiridinolina, N-telopeptidos y C-telopeptidos, que luego de la reabsorción de hueso y la degradación de la matriz colágena son liberadas a la circulación y no pueden pasar a vías anabólicas y ser reutilizadas durante la síntesis de colágeno, considerándose biomarcadores específicos de reabsorción ósea (9).

Palys y colaboradores relacionaron los niveles de ICTP en FGC con la microflora oral en varios estados de enfermedad. Sus estudios mostraron que los niveles de ICTP diferían significativamente entre los sujetos sanos, los que tenían gingivitis y los que presentaban periodontitis, siendo estos últimos los que presentaban niveles más altos de ICTP. Los niveles de ICTP estaban también correlacionados significativamente con los niveles de diferentes patógenos periodontales como *Tanarella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, y *Treponema denticola* (10).

Arikan y colaboradores estudiaron los niveles de ICTP en el fluido gingival crevicular de implantes dentales diagnosticados con periimplantitis y los compararon con los niveles de ICTP en el FGC de implantes clínicamente sanos. Los resultados de este estudio sugieren que niveles altos de ICTP pueden reflejar un incremento en el riesgo de pérdida ósea alrededor de los implantes dentales, y que dichos niveles podrían servir para distinguir entre sitios enfermos y sanos (11).

En un estudio de Oringer y colaboradores se sugirió la relación de elevados niveles de ICTP y algunas especies bacterianas asociadas a la progresión de la periodontitis, por lo cual recomiendan estudios longitudinales para determinar si niveles elevados de ICTP pudieran predecir el desarrollo de pérdida ósea periimplantaria (12).

González y Rivera analizaron muestras del FGC de sitios con progresión de la periodontitis crónica y los compararon con muestras de sitios sin progresión de la enfermedad; encontrando niveles elevados de ICTP en los sitios activos ($p=0,001$), sugiriendo su uso como un predictor de destrucción de hueso alveolar (13). Por lo tanto basados en nuestro estudio, una vez detectada la progresión de la periodontitis, se realizó el tratamiento periodontal no quirúrgico para evaluar los niveles de ICTP post tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron a 20 individuos seleccionados y tratados en el Centro de Referencia de Salud (CRS) Cordillera, Santiago, Chile, los cuales deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Individuos mayores de 35 años.
- Diagnóstico clínico de periodontitis crónica y niveles de severidad de enfermedad moderada a avanzada.
- Tener al menos 14 dientes, sin contabilizar los terceros molares, de los cuales al menos 8 deben ser molares o premolares.
- Para el diagnóstico de periodontitis crónica, al menos 5 a 6 dientes deben tener sacos periodontales de profundidad de sondaje ≥ 5 mm, pérdida de inserción clínica ≥ 3 mm y evidencia radiográfica de destrucción ósea alveolar. La pérdida de inserción clínica ≥ 3 mm debe ser concomitante con la profundidad de sondaje ≥ 5 mm.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presentar enfermedades sistémicas que afecten la progresión de la enfermedad periodontal,
- Haber recibido: antiinflamatorios esteroidales o no esteroidales en el período de 6 meses y terapia periodontal y antibioterapia en el período de 12 meses previos al examen clínico inicial y su incorporación al estudio.
- Si es mujer, estar embarazada o usar anticonceptivos orales.

Todos los sujetos recibieron una clara explicación del protocolo de investigación, y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Los parámetros clínicos de profundidad de sondaje, nivel de inserción clínico, sangramiento al sondaje e índice de placa bacteriana, fueron evaluados en todos los dientes por un investigador entrenado y calibrado.

Una vez detectada la progresión de periodontitis siguiendo el método de tolerancia (14), se procedió a realizar el tratamiento periodontal no quirúrgico que consistió en raspado supra y subgingival, alisado radicular selectivo e instrucciones de control de placa bacteriana. Las muestras de FGC post tratamiento se tomaron 3 meses después de finalizado el tratamiento periodontal de los sitios que según el método de tolerancia (14) fueron encontrados como activos, y de los sitios control o inactivos (13).

Para la toma de la muestra de FGC se aisló con torundas de algodón, secado gingival cuidadoso con jeringa de aire, se tomó una muestra de fluido gingival crevicular (FGC) en 2 sitios periodontales activos y 2 inactivos, previamente detectados (13), con tiras de papel Periopaper® (*ProFlow, Amityville, NY, USA*). Las tiras de papel se introdujeron en la bolsa periodontal, hasta obtener

una leve resistencia tisular, se mantuvieron en el lugar durante 30 segundos. Las tiras contaminadas con saliva o sangre se descartaron y se esperó a que el sitio dejara de sangrar o se tomaron en una cita posterior.

PROTEÍNAS TOTALES

Para la medición de proteínas totales, se preparó una alícuota de FGC de cada muestra en un tubo Eppendorf® estéril mediante elusión centrífuga, se sumergió la tira de papel en 50 µL de buffer fosfato salino con 0,05% de Tween-20 (PBS-T), y centrifugando a 12.000 rpm durante 5 minutos a 4°C (*Hermle Labortechnik Z-233 MK-2, Wehingen, Germany*). El procedimiento de elusión se repitió 2 veces. Luego se midieron los niveles totales de proteínas (*Micro BCA, Pierce Endogen, Rockford, IL, USA*). Las muestras se almacenaron a -80°C hasta posterior análisis mediante ELISA.

MEDICIÓN DE MARCADORES

Se determinaron los niveles de ICTP mediante la técnica de ELISA con Kits específicos de acuerdo a las instrucciones del fabricante: ICTP EIA. Uni Q, Orion Diagnostica Oy, Finland, Europe.

La concentración de ICTP se determinó en nanogramos/ mililitro (ng/ml) Los resultados fueron calculados usando las curvas Standard creadas en cada ensayo de ELISA. Las concentraciones de los marcadores se relacionaron con el contenido de proteínas en las muestras según la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración marcador ng / mg de proteínas} = \frac{\text{Concentración del marcador ng / ml}}{\text{Concentración de proteínas mg/ml}}$$

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos se analizaron utilizando el software estadístico Stata® 7.0 (Statistics/Data Analysis Stata, Stata Co., Tx, USA). Los parámetros

clínicos profundidad de sondaje y nivel de inserción clínico, los niveles de ICTP en FGC se analizaron utilizando las pruebas estadísticas t-test de Student no pareada y U-test Mann-Whitney. Se compararon los niveles de marcadores pre tratamiento con los niveles de los marcadores post tratamiento. Además de determinar la influencia de otros factores confundentes en los niveles de marcadores de actividad como lo son la profundidad de sondaje, nivel de pérdida de inserción clínico, grado de inflamación gingival, género del paciente, tabaquismo.

El test Chi-square se utilizó para analizar los parámetros clínicos de placa bacteriana y sangramiento al sondaje. Un $p < 0,05$ fue considerado como diferencia significativa mediante el test de Tukey.

RESULTADOS

Se seleccionaron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de exclusión e inclusión y aceptaron firmar el consentimiento informado. Las características clínicas de los pacientes al inicio de este estudio y después de realizado el tratamiento periodontal no quirúrgico se muestran en la Tabla 1.

De los 20 pacientes que participaron en el estudio, en 7 se detectó progresión de la periodontitis. Luego fueron tomadas muestras de FGC en 2 sitios activos (sitios con periodontitis crónica progresiva) y 2 sitios inactivos (sitios control que no mostraron progresión de la periodontitis) antes y después del tratamiento periodontal. Las características clínicas de los pacientes con progresión, antes y después del tratamiento, se muestran en la Tabla 2.

En relación con la progresión de la enfermedad periodontal, las características clínicas de los sitios activos e inactivos antes y después del tratamiento periodontal, se pueden observar en la Tabla 3.

En la tabla 4 se muestra el promedio de la concentración de ICTP (ng/ml) en el FGC de los sitios activos ($n = 14$) y los sitios inactivos ($n = 14$) y la relación de dichos marcadores con el contenido de proteínas totales de la muestra antes y después de realizado el tratamiento periodontal no quirúrgico. Se puede observar que la concentración total de proteínas (mg/ml) es mayor en los sitios activos que en los sitios inactivos ($p = 0,006$) y hay una disminución en la concentración después del tratamiento periodontal ($p = 0,001$) para sitios activos e inactivos.

Al comparar los efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los niveles de ICTP (Figura 1), se observa que hay diferencia estadísticamente significativa entre los sitios activos antes y después del tratamiento ($p = 0,0001$) y que lo mismo ocurre con los sitios inactivos ($p = 0,0001$).

La disminución en los niveles de ICTP antes y después del tratamiento, concuerda con la disminución en los parámetros clínicos que se muestran en las Tablas 2 y 3.

En la Tabla 3 se puede observar que hay diferencia estadísticamente significativa, en el nivel de inserción clínico ($p = 0,001$), en la profundidad de sondaje ($p = 0,001$) y en el porcentaje de sangramiento al sondaje ($p = 0,023$), entre los sitios activos al inicio del estudio y después de realizado el tratamiento periodontal. Al comparar el nivel de inserción clínico, la profundidad de sondaje y el sangramiento al sondaje entre los sitios inactivos antes y después del tratamiento, existe diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$, $p = 0,001$, $p = 0,018$ respectivamente).

En la Figura 2, al relacionar los niveles de ICTP con el contenido de proteínas totales también se observa una disminución estadísticamente significativa en los niveles de ICTP, tanto en los sitios activos como en los sitios inactivos, después del tratamiento periodontal no quirúrgico ($p = 0,0001$).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes al inicio y después del tratamiento.

Característica	Inicial	Rango (min-max)	Post- tratamiento	Rango (min-max)
Edad (años)	52,4±5,9	44-65		
Nivel de inserción clínico (mm)	4,46±0,7	3,5-6,3	3,54±0,51	2,71-4,57
Profundidad de sondaje (mm)	3,35±0,45	2,8-4,7	2,47±0,22	2,2-3,02
Índice de placa (%)	69,7±6,8	53-81,8	28,38±4,6	17-33
Índice de sangramiento (%)	60,02±5,3	52-73,6	21,43±3,06	14,5-27,4
Tabaquismo (%)	35			
Mujeres (%)	60			

Porcentaje o promedio ± desviación estándar

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes que mostraron progresión de la periodontitis al inicio y después del tratamiento.

Característica	Inicial	Rango (min-max)	Post- tratamiento	Rango (min-max)	P Value
Edad (años)	50,3±5,2	44-60			
Nivel de inserción clínico (mm)	4,7±0,8	4,03-6,26	3,5±0,6	3,9-5,4	0,001
Profundidad de sondaje (mm)	3,7±0,5	3,5-4,71	2,6±0,24	2,4-2,9	0,001
Índice de placa (%)	68,8±9,1	53-78,5	23,2±3,9	19,7-26,8	0,001
Índice de sangramiento (%)	58,6±5,6	52-66	21,1±2,9	18,4-23,7	0,005
Tabaquismo (%)	28,57				
Mujeres (%)	57,14				

Porcentaje o promedio ± desviación estándar. P value de las diferencias entre inicial y post-tratamiento.

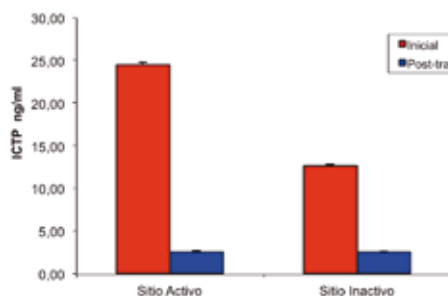
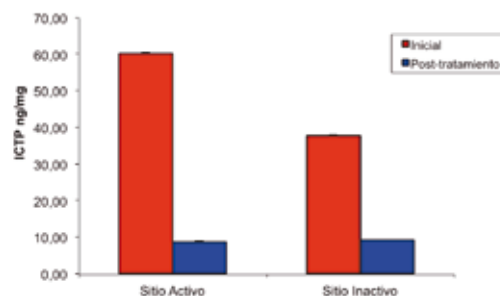
Tabla 3. Características clínicas de sitios activos e inactivos, antes y después de realizado el tratamiento periodontal.

Característica	Sitio Activo Inicial	Sitio Activo Post- tratamiento	P Value *	Sitio Inactivo Inicial	Sitio Inactivo Post- tratamiento	P Value **
Nivel de inserción clínico (mm)	7,5±1,16	5,21±0,97	0,001	6,43±0,76	4,21± 0,58	0,005
Profundidad de sondaje (mm)	6,21±1,19	3,86 0,77	0,001	5,36±0,84	3,29± 0,47	0,001
Sangramiento al sonaje	71,4	28,5	0,023	85,7	42,7	0,018

Promedio ± desviación estándar. *Sitio activo inicial versus sitio activo post-tratamiento. **Sitio inactivo inicial versus sitio inactivo post-tratamiento.

Tabla 4. Concentración de ICTP en FGC y su la relación con la concentración de proteínas, al inicio y después del tratamiento.

Marcador	Sitio Activo Inicial	Sitio Inactivo Inicial	Sitio Activo Post-tratamiento	Sitio Inactivo Post-tratamiento
ICTP ng/ml	24,43 ± 103,98	12,65 ± 13,40	2,5 ± 0,5	2,15 ± 0,6
ICTP ng/mg proteína	60,09 ± 291,22	37,75 ± 51,20	8,68 ± 2,44	9,12 ± 2,85
Concentración total de proteínas mg/ml	0,41 ± 0,032	0,34 ± 0,016	0,24 ± 0,025	0,24 ± 0,018

**Figura 1.** Concentración de ICTP en FGC (ng/ml) en sitios activos antes y después del tratamiento y en sitios inactivos antes y después del tratamiento.**Figura 2.** Concentración de ICTP en FGC (ng/mg de proteínas) en sitios activos antes y después del tratamiento y en sitios inactivos antes y después del tratamiento.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los niveles del marcador biológico ICTP presente en el FGC y compara los niveles de dicho marcador entre sitios que muestran periodontitis crónica progresiva y sitios sin progresión de la enfermedad antes y después del tratamiento.

La concentración de ICTP disminuyó significativamente en los sitios activos y en los sitios inactivos después de realizado el tratamiento periodontal no quirúrgico, y esa disminución concuerda con la variación observada en los parámetros clínicos antes y después del tratamiento.

Talonpoika y colaboradores analizaron las muestras de FGC obtenidas de 20 pacientes a los que dividió en dos grupos, uno afectado con periodontitis

y otro sano, basándose en la profundidad de la bolsa periodontal y en la pérdida radiográfica de hueso. A un subgrupo de pacientes del grupo con periodontitis, se les realizó destartraje supra y subgingival y alisado radicular. En el grupo con periodontitis se encontraron niveles de ICTP en FGC significativamente más altos que en el grupo control, los cuales además mostraron una estrecha relación con los parámetros clínicos de destrucción periodontal, como lo son la pérdida de nivel de inserción clínico y la profundidad de sondaje. Además se constató una gran reducción en los niveles de ICTP en el FGC de las zonas que recibieron tratamiento periodontal (15).

Golub y colaboradores demostraron que el tratamiento no quirúrgico de pacientes con periodontitis crónica mediante raspado y alisado radicular en combinación con un agente inhibidor de las metaloproteinasas (doxiciclina) produjo una

disminución del 70% en los niveles de ICTP en FGC y un 30% de disminución en los niveles de colagenasas después de un mes (16).

Giannobile y colaboradores realizaron un estudio piloto en perros beagles donde relacionaron los niveles de ICTP y activa destrucción ósea, encontrando elevados niveles de ICTP dos semanas después de la colocación de las ligaduras para inducir periodontitis experimental. Los niveles de ICTP fueron elevados en los sitios con evidencia de actividad de la enfermedad que en los sitios sin progresión después de 8 semanas de colocadas las ligaduras. Los niveles de ICTP disminuyeron después de la eliminación de las ligaduras y de realizado el tratamiento periodontal convencional, observándose una disminución en los parámetros clínicos y en los niveles de ICTP en FGC (17). Estos resultados, en que se observan niveles elevados de ICTP en sitios con progresión de la periodontitis y una disminución después de realizado el tratamiento, son acordes con los obtenidos en nuestro estudio en humanos.

Al-Shammari y colaboradores mostraron en un estudio que el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico no redujo significativamente los niveles de ICTP (18). Igualmente Khalaf y colaboradores estudiaron el efecto de la terapia periodontal no quirúrgica en los niveles de ICTP y concluyeron que la terapia periodontal convencional no redujo significativamente los niveles ICTP en un período de 6 meses (19). Estos datos se contraponen a los resultados de nuestro estudio, por lo cual recomendamos más estudios para comprobar el efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de biomarcadores de destrucción de tejidos.

CONCLUSIONES

Los niveles de ICTP en el fluido gingival crevicular de pacientes con periodontitis crónica,

disminuyen tanto en los sitios activos como en los inactivos después de realizado el tratamiento periodontal no quirúrgico; esto concuerda con la disminución en los parámetros clínicos.

Por lo cual, en nuestro estudio se refuerza la idea de pensar en la ICTP como un posible biomarcador de futura destrucción de tejido de soporte periodontal, que puede servir para identificar pacientes en riesgo de enfermedad periodontal y para monitorear pacientes tratados periodontalmente durante el tratamiento de mantención periodontal.

REFERENCIAS

1. Taba M., Kinney J., Kim A., Giannobile W. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. *Dent Clin N Am* 2005; 49: 551-71.
2. Biomarkers Definitions Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
3. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 1-16.
4. Zambon J. J., Nakamura M., Slots J. Effect of periodontal therapy on salivary enzymatic activity. *J. Periodontal Res* 1985; 20: 652-9.
5. Embery G., Waddington R. Gingival Crevicular Fluid: biological markers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res* 1994; 8: 329-336.
6. Eley B.M., Cox S.W. Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens. Characterization, molecular genetics, effects on host defences and tissues and detection in gingival crevicular fluid. *Periodontol* 2000 2003; 31:105-124.
7. Barros S., Williams R., Offenbacher S., Morrelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology* 2000, 2016: 70:53-64.

8. Narayanan A. S., Page R. C. Connective tissues of the periodontium: a summary of current work. *Coll Relat Res* 1983; 3 (1): 33-64.
9. Eriksen E. F., Charles P., Melsen F., et al. Serum markers of Type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 127-132.
10. Palys M. D., Haffajee A. D., Socransky S. S., et al. Relationship between C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and putative periodontal pathogens in periodontitis. *J. Clin Periodontol* 1998; 25: 865-71.
11. Arikan F., Buduneli N., Lappin D. F. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-implantitis: a case-control study. *Int. J. Oral Maxillofac Implants*. 2011 Mar-Apr; 26 (2): 282-9.
12. Oringer R. J., Palys M. D., Iranmanesh A, Fiorellini J. P., Haffajee A. D., Socransky S. S., Giannobile W. V. C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and periodontal pathogens associated with endosseous oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998 Dec; 9 (6): 365-73.
13. González J., Rivera S. Pyridinoline (ICTP) levels in Gingival Crevicular Fluid (GCF) in Chronic Periodontitis. *Odovtos International Journal of Dental Sciences*. 2016; 18: 3: 61-68.
14. Haffajee A. D., Socransky S., Goodson J. M. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J. Clin Periodontol* 1983; 10: 257-265.
15. Talonpoika J. T., Hamalainen M. M. Type I collagen carboxyterminal telopeptide in human gingival crevicular fluid in different clinical conditions and after periodontal treatment. *J. Clin Periodontol*. 1994 May; 21 (5): 320-6.
16. Golub L. M., Lee H. M., Greenwald R. A., et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res* 1997; 46: 615-9.
17. Giannobile W. V., Lynch S. E., Denmark R. G. Crevicular fluid Osteocalcin and pyridinoline cross linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in periodontitis. A pilot study in beagle dogs. *J. Clin Periodontol* 1995; 22: 903-10.
18. Al-Shammari K. F., Giannobile W. V., Aldredge W. A., Iacono V. J., Eber R. M., Wang H. L., Oringer R. J. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *J. Periodontol*. 2001 Aug; 72 (8): 1045-51.
19. Khalaf F., Al-Shammari, Giannobile W., et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on c-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *J. Periodontol* 2001; 72: 1045-51.



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