

URSZULA ORZĘDAŁA-KOSZEL<sup>1</sup>, TERESA BACHANEK<sup>2</sup>, BOŻENNA KARCZMAREK-BOROWSKA<sup>3</sup>

## Białko C-reaktywne jako czynnik diagnostyczny w stanach zapalnych jamy ustnej i chorobach nowotworowych

### C-Reactive Protein as a Diagnostic Factor in Inflammatory Processes of Oral Cavity and Neoplasma Diseases

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Szczękowo-Twarzowej AM w Lublinie

<sup>2</sup> Katedra Stomatologii Zachowawczej AM w Lublinie

<sup>3</sup> Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

#### Streszczenie

Białko C-reaktywne (CRP) jest uznawane za czuły wskaźnik procesów zapalnych. Monitorowanie jego stężenia jest dobrym testem diagnostycznym stanów chorobowych. Ma również duże znaczenie we wczesnej diagnostyce stanów zapalnych, ocenie skuteczności leczenia oraz monitorowaniu i prognozowaniu schorzeń przebiegających z reakcją ostrej fazy. Zwiększone stężenie CRP obserwowano w surowicy chorych z ostrymi periodontopatiami, a także z przewlekłymi ziarniniami okołowierzchołkowymi. Po zastosowanym leczeniu przeciwzapalnym zauważono zmniejszenie stężenia tego białka. W ekstypowanej miazdze zapalnej wykazano także zwiększone stężenie CRP. Podwyższone stężenie tego białka jest również stwierdzane w procesach nowotworowych. W nowotworach łagodnych piersi nie obserwowano zwiększonego poziomu CRP. Duże stężenie białka C-reaktywnego stwierdzono w nowotworach złośliwych, np. w raku piersi, płuc, jajnika, przełyku i wielu innych. Praca zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczący budowy chemicznej i funkcji biologicznej białka C-reaktywnego jako wskaźnika laboratoryjnego w schorzeniach stomatologicznych i nowotworowych (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 1, 131–136**).

**Słowa kluczowe:** białko C-reaktywne, zębopochodne procesy zapalne, nowotwory.

#### Abstract

C-reactive protein (CRP) is known as a sensitive marker of inflammatory processes. Monitoring of CRP level is a good diagnostic test. It has a great meaning in early diagnostics of inflammatory processes, and in monitoring and prognosing processes with acute phase reaction. The elevated levels of CRP in serum are observed in patients with acute periodontitis as well as in patients with chronic granuloma periapicale. After the treatment decrease of CRP levels is observed. The elevated levels of CRP are also detected in inflammatory dental pulp. The higher levels of this protein are also observed in neoplasm malignum in contrast to neoplasm benignum where these levels remain invariable. CRP can be a prognostic marker of processes with acute phase reaction and can be used in monitoring them. The authors present the review of world literature regarding C-reactive protein as a laboratory indicator in dental and neoplastic diseases (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 1, 131–136**).

**Key words:** C-reactive protein, odontogenic inflammatory processes, cancer.

Białko C-reaktywne (CRP – *C-reactive protein*) po raz pierwszy zostało opisane w 1930 r. przez Tilleta i Francisa w Laboratorium Bakteriologicznym Instytutu Rockefellera w Nowym Jorku. Badając reakcje serologiczne różnych ekstraktów pneumokoków pochodzących od pacjentów z rozpoznaniem oraz leczonym zapaleniem płuc, zaobserwowali, że

pewna frakcja somatycznych polisacharydów, nazwana przez nich frakcją C, ulegała precypitacji podczas reakcji z surowicą pacjentów w ostrej fazie schorzenia [1]. Scharakteryzowali oni substancję C-reaktywną jako białko, wykazujące właściwości antygenowe. Kolejne lata badań nad tym czynnikiem przyniosły opracowanie jakościowych, a nas-

tępnie, w miarę dalszego udoskonalania diagnostyki, czułych i dokładnych ilościowych procedur oznaczania stężenia CRP jako składnika frakcji  $\alpha$ -globulinowej surowicy ludzkiej, które nadały polipeptydowi rangę wskaźnika diagnostycznego oraz pozwoliły na jego ocenę w warunkach klinicznych [1–6]. Białko CRP jest syntetyzowane głównie przez hepatocyty oraz przez komórki Browicza-Kupffera. Jego ekspresję stwierdza się również w monocytach i limfocytach [1, 4, 7–8]. Mechanizm pobudzania biosyntezy CRP wciąż nie jest w pełni poznany. Stwierdzono, że głównymi stymulatorami tego procesu są cytokiny, m.in. IL-1 oraz IL-6 i TNF. Interleukina 6 aktywuje drogą fosforylacji czynnika transkrypcyjnego gen odpowiedzialny za syntezę CRP [4, 8–13]. CRP występuje w osoczu zdrowych osób; jego stężenie kształtuje się w granicach 0–10 mg/l (nie określono jednak dotychczas wartości granicznej ustalającej kategorycznie zakres normy i patologii) [1, 4, 14]. W nowotworach złośliwych, takich jak rak piersi, przelyku, płuc, jajnika, za właściwe stężenie CRP uznaje się < 10 mg/l [15–20]. Intensywność syntezy i wydzielania białka C-reaktywnego znacznie nasila się w przebiegu ostrego procesu zapalnego oraz w nowotworach złośliwych. W nowotworach łagodnych piersi stężenie CRP mieści się w zakresie wartości prawidłowych [15]. Obecność CRP znacznie wyprzedza wystąpienie przyspieszonego odczynu Biernackiego niezależnie od etiologii schorzenia (choroba reumatyczna, zeszytniające zapalenia stawów kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, ostre bakteryjne stany zapalne, toczeń trzewny). Podczas rekonwalescencji białko C-reaktywne znika nieco wcześniej, przed powrotem odczynu Biernackiego do wartości prawidłowych [2, 6, 9, 13, 21–24].

## Budowa CRP

Cząsteczka CRP składa się z pięciu identycznych podjednostek polipeptydowych, połączonych wiązaniami niekowalencyjnymi (konfiguracja dyskoidalna) z zachowaniem cyklicznej symetrii pentamerycznej [1, 12]. Masa cząsteczkowa CRP wynosi około 120 kDa, punkt izoelektryczny natomiast – 4,82 [12, 25]. Podjednostki CRP mają zwykły kształt kulisty, tworzą pierścień zbliżony kształtem do pięciokąta o boku 10 nm. Łańcuch elementarny polipeptydu ma masę cząsteczkową około 21 kDa i jest zbudowany ze 187 aminokwasów. W każdym z nich występuje pojedynczy mostek dwusiarczkowy utworzony przez reszty cysteiny w pozycjach 37 i 78. Na końcu aminowym łańcucha podstawowego znajduje się reszta kwasu pirolidynokarboksylowego (PCA), na końcu karboksylowym natomiast re-

sztą proliny [1, 12]. Każda z podjednostek CRP ma zdolność łączenia się ze współudziałem  $\text{Ca}^{2+}$  z ligandami o charakterze: fosfolipidów, polikationów, polianionów, lipofosfoglikanów [1, 9, 12, 25–26]. Reakcja ta jest możliwa dzięki zaistnieniu wiązania wodorowego, które powstaje między resztą kwasu glutaminowego i zasadową resztą cholicy, CRP tworzy wtedy kompleksy z organellami komórkowymi lub ich fragmentami zawierającymi te ligandy. Ekspresję miejsca wiążącego fosfocholinę (*PCh – binding site*) warunkuje obecność Thr76 [12, 27–34].

## Rola CRP

Polipeptyd CRP pełni w ustroju wiele istotnych funkcji, ale niektóre nadal nie są poznane i budzą wciąż wiele różnych wątpliwości [1, 4, 12, 35]. W okresie, gdy brak jest swoistych przeciwciał, kompleksy CRP z ligandami – polikationami, polisacharydem C pneumokoków, związkami zawierającymi reszty fosforylocholinowe mogą aktywować ludzki dopełniacz (z uwolnieniem fragmentów C3b i C5a na drodze klasycznej [14, 36–38]. Mold et al. [12] oraz Gewurz et al. [35] stwierdzili zdolność hamowania przez CRP alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Polipeptyd ten, zachowując się podobnie jak nieswoista opsonina, wiąże w obecności jonów wapnia reszty lipidowe oraz cząsteczki fosfatydylocholinowe na powierzchni bakterii Gram-dodatnich, pochodzące z uszkodzonych błon komórkowych, opłascza mikroorganizmy i usprawnia tym samym proces immunofagocytozy dokonywany przez komórki żerne [1, 9, 31–37].

Białko C-reaktywne jest również zdolne do aktywacji makrofagów (reakcja z receptorami Fc dla przeciwciał). Niedawno ustalono, że CRP reaguje z antygenami jądrowymi, chromatyną, małymi jądrowymi nukleoproteinami (snRNPs), co w znacznym stopniu przyczynia się do łagodzenia autoimmunizacji ustroju [37–40]. Wiadomo, że białko C-reaktywne blokuje receptory limfocytów T (TCR) wiążące antygen. Stwierdzono jednak bezpośredni wpływ CRP na monocyty i granulocyty obojętnochłonne wskutek identyfikacji receptorów CRP-R na powierzchni tych komórek [9]. Opisano również populację monocytów, mających swoiste powierzchniowe determinanty antygenowe, wykazujących powinowactwo do CRP [12].

## Metody oznaczania białka CRP

Oznaczanie ilościowe stężenia białka C-reaktywnego polega na reakcji immunologicznej z monowalentną surowicą skierowaną przeciwko CRP

z zastosowaniem metod: immunodyfuzji radialnej, immunoelektroforezy i immunonefelometrii oraz turbidymetrycznej, opartej na immunoprecypitacji, a w przypadku białek występujących w małych stężeniach metod radio- lub immunoenzymatycznych. Do wykrywania istotnego diagnostycznie stężenia CRP są stosowane ponadto testy lateksowe. Metody te pozwalają dość precyzyjnie oceniać dynamikę zmian stężenia CRP [1, 4]. Z końcem lat osiemdziesiątych wdrożono czuły test immunoenzymatyczny ELISA, mikrometodę badawczą, która uczyniła znaczny postęp w analizie ilościowo-jakościowej wybranych parametrów surowicy krwi, w tym także układu immunologicznego oraz komórek wchodzących w skład poszczególnych tkanek i narządów, m. in. miazgi zęba. W ostatnich latach do oznaczania białek ostrej fazy są wykorzystywane coraz częściej: metoda immunoblottingu, test ELISA oraz nowoczesne techniki biologii molekularnej. Zastosowano je m.in. (immunoblotting i ELISA) w próbach diagnostycznych chorób przyzębia, a także do identyfikacji ilościowej CRP w miazdze zębów i płynie pochodzącym z kieszonek dziąsłowych [5, 41–44].

## CRP w schorzeniach ogólnoustrojowych

CRP jest obecnie uznawane za czuły wskaźnik, sugerujący obecność procesu zapalnego i odzwierciedlający jego nasilenie. Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego jest niezaprzeczalnym dowodem obecności procesu uszkadzającego, jego monitorowanie wydaje się dobrym testem diagnostycznym procesu chorobowego [1, 33]. Normalizacja stężenia CRP jest nieomylnym wykładnikiem powrotu pacjenta do zdrowia [34–45]. Stężenie białka CRP wzrasta już po 6–8 godzinach (niekiedy wcześniej, nawet po ok. 2 godz.) od chwili zadziałania w ustroju czynnika patogenego, a więc w okresie, gdy nie istnieją jeszcze możliwe do wykrycia za pomocą innych badań laboratoryjnych zmiany patologiczne. Białko C-reaktywne może być parametrem rozróżniającym zakażenie bakteryjne i wirusowe. Nie obserwuje się bowiem znamionnego wzrostu CRP w zakażeniach wirusowych. Nakayama et al. [4] określali u pacjentów stężenie białka C-reaktywnego w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych. W ostrej fazie schorzeń bakteryjnych średnie stężenie CRP wynosiło 81 mg/l, w okresie rekonwalescencji, po siedmiu dniach trwania choroby obniżyło się do 16 mg/l, normę osiągało natomiast po około 2–3 tygodniach. W zakażeniach wywołanych przez adenowirusy średnie stężenie CRP wynosiło 19 mg/l, a po upływie tygodnia obniżyło się do 2 mg/l [4].

W ciągu kilku ostatnich lat badania stężenia CRP przeprowadzano w licznych schorzeniach, m.in. w zapaleniu kości i stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zapaleniu wsierdza (średnie stężenie CRP – 90 mg/l), chorobie Alzheimera, w chorobach oczu, gdzie zwiększone stężenie białka C-reaktywnego stwierdza się w zapaleniu wewnątrzgałkowym oraz u chorych ze stanem zapalnym tkanki łącznej, zapaleniem rogówki i zapaleniem błony naczyniowej [22, 44, 46]. CRP może być zwiększone również w procesach nowotworowych. W dostępnym piśmiennictwie opisano obecność zwiększonego stężenia białka CRP w wielu nowotworach, takich jak: rak piersi, płuc, jajnika, przełyku [15–20]. W przypadku procesu nowotworowego stężenie CRP nie powraca tak szybko jak w stanach zapalnych do wartości prawidłowych ze względu na ogniska martwicy guza powstałe po leczeniu chemicznym lub napromienianiu, a w razie progresji choroby stężenie białka CRP znacznie wzrasta [47].

Mimo że od opisanie CRP upłynęło już ponad pół wieku, jego oznaczanie dość długo nie znajdowało szerszego zastosowania w praktyce klinicznej. Wynikało to bowiem z tego, że dostępne metody umożliwiały jedynie wykonywanie szacunkowych analiz, których wykorzystanie w celach diagnostycznych było ograniczone lub nawet wątpliwe. Wprowadzenie ilościowych metod immunochemicznych i immunohistochemicznych umożliwiło dokładne określenie stężenia CRP.

Badanie stężenia CRP może mieć dziś niemałe znaczenie we wczesnej diagnostyce stanów zapalnych, w różnicowaniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych, w nowotworach, ocenie skuteczności leczenia oraz monitorowaniu i prognozowaniu wielu schorzeń przebiegających z reakcją ostrej fazy.

## CRP w schorzeniach stomatologicznych

W latach sześćdziesiątych XX w. uzyskano nowe informacje na temat reaktywności CRP w schorzeniach stomatologicznych. Zainteresowanie badaczy, uprzednio skoncentrowane na ocenie struktury i funkcji białka C-reaktywnego, stanowiącego jedno z ogniw układu nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, zwróciło się w kierunku źródeł tej odpowiedzi, a także w stronę kooperujących komórek immunologicznie kompetentnych oraz wzajemnych współdziałań poszczególnych ogniw i mechanizmów układu immunologicznego [48].

W 1968 r. Shklair et al. [43] wykryli zwiększone stężenie CRP w surowicy pochodzącej od pacjentów z ostrymi periodontopatiami. Dość duże stężenie CRP i składnika C9 dopełniacza opisali

w latach siedemdziesiątych Adinolfi i Lehner [49] u pacjentów z zespołem Behçeta. Kostiala natomiast [50]), przeprowadziwszy u chorych z ostrymi zakażeniami grzybiczymi w obrębie jamy ustnej testy diagnostyczne na obecność CRP w surowicy krwi, opisał również w raportach ze swoich badań wzrost koncentracji surowiczego białka C-reaktywnego.

Jontell et al. [51] zaobserwowali, obecność w miazdze zmienionej zgorzelinowo małych stężeń białka C-reaktywnego i zasugerowali ponadto, że obecność CRP może ułatwiać procesy reperycyjne miazgi.

Sibraa et al. [6] oznaczali stężenie CRP w kieszonke dziąsłowej za pomocą immunoblottingu i wskazali na jego obecność zarówno w miejscach zdrowych, jak i zmienionych chorobowo. Jednakże ze względu na brak znaczących różnic w stężeniach CRP, oznaczanych w zdrowej i zmienionej zapalnie tkance, podawali w wątpliwość jego użyteczność jako wskaźnika stanu zapalnego przyzębia. Uznanie wartości CRP za wykładnik aktywnego procesu zapalnego przyzębia należy poprzedzić innymi badaniami [49, 52–56].

Proctor et al. [52] porównywali wartości stężeń CRP w miazdze ekstyrpowanej, uzyskanej podczas leczenia kanałowego, z wartościami białka C-reaktywnego otrzymanymi podczas badania miazgi pochodzącej z zębów żywych, poddanych ekstrakcji i wykazali znacznie większe stężenie CRP w zmienionej zapalnie miazdze. Autorzy oznaczali równolegle u tych samych pacjentów stężenie białka C-reaktywnego, także w surowicy krwi, lecz nie zaobserwowali istotnych statystycznie różnic między wynikami w obu grupach. Wymowa powyższych wyników jest raczej jednoznaczna i sugeruje brak wzajemnych relacji między pulą surowiczego CRP a stężeniem tego białka w objętej procesem zapalnym miazdze. Autorzy postawili hipotezę, że zapalenie miazgi nie mogłoby być wystarczającym bodźcem do uruchomienia w wątrobie biosyntezy CRP; jednak nie potwierdzono tej tezy w innych badaniach. Okazało się, że uszkodzona przez proces zapalny miazga

jest niewspółmiernie słabym stymulatorem produkcji białek ostrej fazy w porównaniu ze schorzeniami ogólnoustrojowymi, takimi jak np. zapalenie płuc lub reumatoidalne zapalenie stawów, zmiany stężenia CRP natomiast zachodzące w jej środowisku są niezależne od krążenia ogólnoustrojowego. Struktura mikronaczyniowa miazgi i obecność otaczających ją tkanek twardych tłumaczą wykrywanie względnie małych stężeń CRP.

W pracach Martona et al. [3, 57] dotyczących zachowania się białek ostrej fazy w schorzeniach stomatologicznych opisano zaobserwowany przed leczeniem chirurgicznym wzrost stężenia surowiczego CRP, co sugeruje obecność reakcji ostrej fazy u chorych z rozpoznanymi przewlekłymi ziarninami okołowierzchołkowymi. Wśród pacjentów z rozpoznanym zaostrzeniem procesu zapalnego przewlekłych ziarninaków okołowierzchołkowych stężenie białka C-reaktywnego w surowicy było zwiększone ( $6,6 \pm 4,2$  mg/l) w porównaniu z wynikami badań stężenia CRP w grupie kontrolnej (5,00 mg/l). W okresie siedmiu dni po zabiegu ekstrakcji zębów przyczynowych stężenie surowiczego CRP było bardzo duże ( $6,6 \pm 6,7$  mg/l), obniżało się natomiast ( $3,9 \pm 1,8$  mg/l) po upływie trzech miesięcy od zakończenia skojarzonego leczenia endodontycznego i chirurgicznego opisywanego schorzenia.

## Podsumowanie

Przegląd piśmiennictwa dotyczący roli białka C-reaktywnego w reakcjach immunologicznych zwraca uwagę na ważność diagnostyki laboratoryjnej jako dyscypliny odgrywającej coraz większą rolę w rozpoznawaniu i leczeniu stanów zapalnych oraz zmian nowotworowych. W chorobach nowotworowych zwiększone stężenie CRP koreluje wraz ze wzrostem zaawansowania klinicznego oraz wznową procesu nowotworowego. W nowotworach jamy ustnej zwiększone stężenie CRP było obecne w wyższych stadiach zaawansowania nowotworu. Ocena CRP może służyć jako czynnik diagnostyczny i do monitorowania leczenia.

## Piśmiennictwo

- [1] PEPYS M. B.: C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981, 653–657.
- [2] BUETT T., LUDWIG C.: Diagnostische Wertigkeit des C-reaktiven Proteins im Vergleich zur Senkungsreaktion als Eintrittsroutine-Kongressbeitrag. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1995, 125, 120–124.
- [3] MARTON I. J., KISS C.: Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int. Endod. J.* 1992, 25, 229–233.
- [4] NAKAYAMA T., SONODA S., URANO T., YAMADA T., OKADA M.: Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin. Chem.* 1993, 39, 293–297.
- [5] PAJDAK W.: Białko C-reaktywne w diagnostyce klinicznej. *Diag. Lab.* 1987, 23, 253–257.
- [6] SIBRAA P. D., REINHARDT R. A., DYER J. K., DUBOIS L. M.: Acute-phase protein detection and quantification in gingival cervical fluid by direct and indirect immunodot. *J. Clin. Periodontol.* 1991, 18, 101–106.



- [7] GAULDIE J., RICHARDS C., HARNISH D., LANSDORP P., BAUMAN H.: Interferon beta2/B cells stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte – stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 7251–7255.
- [8] KOJ A.: Reakcja ostrej fazy i klasyfikacja białek ostrej fazy. *Diag. Lab.* 1985, 21, 262–266.
- [9] BAUMANN H., GAULDIE J.: The acute phase response. *Immunol. Today* 1994, 15, 74–80.
- [10] KRUGER M., SCHROLD W., LINDNER A., KUNZE R.: C-reactives Protein (CRP)-ein Akute-Phase-Protein mit labor-medizinischer Bedeutung in der Veterinärmedizin. *Tierärztl. Prax.* 1995, 23, 236–240.
- [11] MI L. Z., WANG H. W., SUI S. F.: Interaction of rabbit C-reactive protein with phospholipid monolayers studied by microfluorescence film balance with an externally applied electric field. *Biophys. J.* 1997, 73, 446–451.
- [12] MOLD C., GURULE C., OTERO D., DU-CLOS T. W.: Complement-dependent binding of C-reactive protein complexes to human erythrocyte CR1. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996, 81, 153–160.
- [13] MULLER H., FEHR J.: Binding of C-reactive protein to human polymorphonuclear leukocytes: evidence for association of binding sites with Fc receptors. *J. Immunol.* 1986, 136, 2202–2207.
- [14] CLAUS D. R., OSMAND A. P., GEWURZ H.: Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J. Lab. Clin. Med.* 1976, 87, 120–127.
- [15] ZAKRZEWSKA I., KOZŁOWSKI L., WOJTUKIEWICZ M.: Ocena zmian stężeń interleukiny 6 i białka C-reaktywnego u chorych na nowotwory piersi. *Pol. Merk. Lek.* 2003, 86, 115–117.
- [16] KATO K., HITSUDA Y., KAWASAKI Y., IGISHI T., YASUDA K., WATANABE M., MIYATA M., SASAKI T., SHIMIZU E.: The value of serum C-reactive protein as a survival determinant in patients with advanced non-small-cell lung cancer. 2000, 38, 575–580.
- [17] KODAMA J., MIYAGI Y., SEKI N., TOKUMO K., YOSHINOCHI M., KOBASHI Y., OKUDA H., KUDO T.: Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999, 82, 107–110.
- [18] NOZOE T., KORENAGA D., FUTATSUGI M., SAEKI H., MACHARA Y., SUGIMACHI K.: Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus – significance as a tumor marker. *Cancer Lett.* 2003, 192, 89–95.
- [19] SHIMADA H., NABEYA Y., OKAZUMI S., MATSUBARA H.: Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2003, 83, 248–252.
- [20] NOZOE T., SAEKI H., SUGIMACHI K.: Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am. J. Surg.* 2001, 182, 197–201.
- [21] EL HASSAN B. S., PEAK J. D., WHICHER J. T., SHEPHERD J. P.: Acute phase protein levels as an index of severity of physical injury. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1990, 19, 346–349.
- [22] HOGEVIK H., OLAISON L., ANDERSSON R., ALESTIG K.: C-reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of infective endocarditis. *Infection* 1997, 25, 82–85.
- [23] SZALAI A. J., AGRAWAL A., GREENHOUGH T. J., VOLANAKIS J. E.: C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol. Res.* 1997, 16, 127–136.
- [24] TRYKOWSKI J., ROŻYNEK E.: Badanie flory bakteryjnej kanałów korzeniowych zębów pozbawionych żywej miazgi. *Czas. Stomat.* 1986, 39, 775–780.
- [25] HEEGAARD N. H. H., ROBEY F. A.: A capillary electrophoresis-based assay for the binding of Ca<sup>2+</sup> and phosphorylcholine to human C-reactive protein. *J. Immunol. Meth.* 1993, 166, 103–110.
- [26] STEINER A., VETTER W.: C-reactive Protein oder Blutsenkungsreaktion als Vorsorgeuntersuchung im Arztlabor? *Ther. Umsch.* 1995, 52, 350–353.
- [27] KOJ A.: Biologiczne funkcje białek ostrej fazy. *Diag. Lab.* 1987, 23, 191–203.
- [28] AGRAWAL A., LEE S., CARSON M., NARAYANA S. V., GREENHOUGH T. J., VOLANAKIS J. E.: Site-directed mutagenesis of the phosphocholine-binding site of human C-reactive protein: role of Thr76 and Trp67. *J. Immunol.* 1997, 158, 345–350.
- [29] AGRAWAL A., XU Y., ANSARDI D., MACON K. J., VOLANAKIS J. E.: Probing the phosphorylcholine-binding site of human C-reactive protein by site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 252–253.
- [30] ANDERSON J. K., STROUD R. M., VOLANAKIS J. E.: Studies on the binding specificity of human C-reactive protein for phosphorylcholine. *Fed. Proc.* 1978, 37, 1495.
- [31] BLOOMER A. C., GREENHOUGH T. J.: Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat. Struct. Biol.* 1996, 3, 346–354.
- [32] CULLEY F. R., HARRIS R. A., KAYE P. M., MCADAM K. P., RAYNES J. G.: C-reactive protein binds to a novel ligand on *Leishmania donovani* and increases uptake into human macrophages. *J. Immunol.* 1996, 156, 4691–4696.
- [33] MACKIEWICZ A.: Badanie mechanizmów regulujących glikozylację białek ostrej fazy. *Immun. Pol.* 1989, 14, 103–127.
- [34] MACKIEWICZ A.: Badanie mechanizmów regulujących glikozylację białek ostrej fazy. *Immun. Pol.* 1990, 15, 47–64.
- [35] GEWURZ H., MOLD C., SIEGAL J., FIEDEL B.: C-reactive protein and the acute phase response. *Adv. Intern. Med.* 1982, 27, 345–372.
- [36] DAHLER-ERIKSEN B. S., LASSEN J. F., LUND E. D., LAURITZEN T., BRANDSLUND I.: C-reactive protein in general practice – how commonly is it used and why? *Scand. J. Prim. Health Care* 1997, 15, 35–38.
- [37] DU CLOS T. W.: The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol. Biol. Rep.* 1996, 23, 253–260.
- [38] WOLBINK G. J., BROUWER M. C., BUYSMANN S., BERGE I. J., HACK C. E.: CRP-mediated activation of complement *in vivo*: assessment by measuring complement-C-reactive protein complexes. *J. Immunol.* 1996, 157, 473–479.

- [39] MORKOWSKI J., WIKTOROWICZ K., MACKIEWICZ S.: Pentaksyny – struktura i funkcja. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1987, 41, 433–445.
- [40] FUKUDA T., SASSA S.: Effects of interleukin-11 on levels of mRNAs encoding heme oxygenase and haptoglobin in human Hep G2 hepatoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, 193, 297–302.
- [41] ADONOGIANAKI E., MOONEY J., KINANE D. F.: Detection of stable and active periodontitis sites by clinical assessment and gingival cervicular acute phase protein levels. *J. Periodontal. Res.* 1996, 31, 135–143.
- [42] DONG Q., WRIGHT J. R.: Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J. Immunol.* 1996, 156, 4815–4820.
- [43] SHKLAIR I. L., LOVING R. H., LEBERMAN O. F., RAU C. F.: C-reactive protein and periodontal disease. *J. Periodontol.* 1968, 39, 93–95.
- [44] TERVO T., VAN-SETTEN G.B., HOVI M., PAKARINEN M., TARKKANEN A., VALTONEN V.: C-reactive protein serum levels in patients with ocular disease. *Acta Ophthalmol. Copenh.* 1994, 72, 110–113.
- [45] AKINTOLA D. F., SAMPSON B., BURRIN J., FLECK A., PRICE C., HALL G.: Changes in plasma metallothionein-1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients after elective surgery. *Clin. Chem.* 1997, 43, 845–846.
- [46] TEGELBERG A., KOPP S.: Short-term effect of physical training on temporomandibular joint disorder in individuals with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Acta Odontol. Scand.* 1988, 46, 49–56.
- [47] WOJCIECHOWSKA-ŁĄCKA A.: Odpowiedź ostrej fazy i stężenie interleukiny-6 w surowicy chorych na raka płuca poddanych radykalnej radioterapii. *Now. Lek.* 2000, 69, 665–672.
- [48] BOUCHER N. E., HANRAHAN J. J., KIHARA F. Y.: Occurrence of C-reactive protein in oral disease. *J. Dent. Res.* 1967, 46, 624.
- [49] ADINOLFI M., LEHNER T.: Acute phase proteins and C9 in patients with Behçet's syndrome and aphthous ulcers. *Clin. Exp. Immunol.* 1976, 25, 36–39.
- [50] KOSTIALA I.: Acute fungal stomatitis in compromised host. Causative agents, serological findings, topical treatment. *Proc. Finn. Dent. Soc.* 1986, 82, Suppl. 7/8, 1–96.
- [51] JONTELL M., GUNRAJ M. N., BERGENHOLTZ G.: Immunocomponent cells in the normal dental pulp. *J. Dent. Res.* 1987, 66, 1149–1153.
- [52] PROCTOR M. E., TURNER D. W., KAMIŃSKI E. J., OSETEK E. M., HEUER M. A.: Determination and relationship of C-reactive protein in human dental pulps and in serum. *J. Endod.* 1991, 17, 265–270.
- [53] MATTILE K., VESANEN M., VALTONEN V., NIEMINEN M., PALOSUO T., RASI V., ASIKAINEN S.: Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2002, 2, 30.
- [54] GLURICH I., GROSSI S., ALBINI B., HO A., SHAH R., ZEID M., BAUMANN H., GENCO R. J., DE NARDIN E.: Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002, 9, 425–432.
- [55] LOESCHE W. J., GROSSMAN N. S.: Periodontal disease as a specific albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001, 14, 727–752.
- [56] LI X., KOLTVEIT K., TRONSTAD L., OLSEN I.: Systemic diseases caused by oral infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, 547–558.
- [57] MARTON I. J., KISS C., BALLA G., SZABO T., KARMAZSIN L.: Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol. Immunol.* 1988, 3, 95–96.

### Adres do korespondencji:

Urszula Orzędała-Koszel  
Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Szczękowo-Twarzowej AM  
ul. Karmelicka 7  
20-081 Lublin  
tel.: +48 81 532 38 51

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.05.2004 r.

Po recenzji: 31.05.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 3.12.2004 r.

Received: 24.05.2004

Revised: 31.05.2004

Accepted: 3.12.2004