

APOLONIA

REVISTA STOMATOLOGJIKE
СТОМАТОЛОШКО СПИСАНИЕ
JOURNAL OF DENTISTRY

132



APOLONIA

Viti
Год.
Year

12

Nr.
Бр.
No.

23

Page
Стр.
Page

1-102

Мај
Май
May

2010

Tetovë
Тетово
Tetovar



NIVELET INDORE TË MATRIKSIT TË METALOPROTEINAZËS TE LEZIONET KRONIKE PERIAPIKALE

B. Andonovska¹, C. Dimova¹,
T. Evrosimovski²

¹Fakulteti Stomatologjik, Klinika për
kirurgji orale,

²ISHP Ordinanca specialistike
për kirurgji orale.

Abstrakt

Rregullimi i repte të hemostazës së matriksit ekstracelular (extracellular matrix-ECM) arrihet nëpërmjet veprimit të klasës specifike të enzimeve proteolitike, të shënuara si matriks metaloproteinaza (Matrix-metalloproteinases-MMPs). MMPs ka zmadhimin signifikant të një numri të madh procesesh patologjike destruktive, si p.sh. proceset e inflamacioneve kronike të lezioneve destruktive të kockës. Për atë qëllim i këtij studimi ishte që të determinohej varshmëria në mes të koncentrimin të kolagenazës (MMP-1,-8,-13) me shkallën e destruksionit indor të materialit hulumtues (indit periapikal kronik) si dhe karakterin dhe diferencat në mes të lezioneve periapikale.

Mbledhja e materialit për hulumtim (indi periapikal kronik) është bërë nëpërmjet intervenimeve oralokirurgjike të 50 dhëmbët, të cilët klinikisht dhe me radiografi është vërtetuar procesi periapikal kronik. Grupi kontrollues përfshinte 10 pacientë me diagnozë klinike dens impacta. Koncentrimi i këtyre tri llojeve të MMPs ishte matur me aplikimin e metodës së enzimës kuantitative.

Me vërtetimin e diferencës së lartë signifikante statistikore ($p < 0.05$) në mes proceseve kronike periapikale të diagnozat e ndryshme klinike u vërtetua aktiviteti i ndryshëm i MMPs. Rezultatet tona vërtetojnë koncentrimin shumë të ulët të MMP-1,-8,-13 në pulpën e shëndoshë të molarët e tretë të impaktuar në kufi prej 0.00ng/ml deri 0.02ng/ml. Vlerat më të mëdha të koncentrimin të MMPs ishin regjistruar të proceset kronike difuze ku koncentrimi maksimal MMPs ishte 5.39ng/ml.

MMPs janë një nga faktorët kryesorë përgjegjës për destruksionin kockor periapikal krahas faktorëve të tjerë edhe për shkak se MMPs është e mundur të determinojë dhe ndikojë në regjenerimin periapikal të kockës pas kryerjes së intervenimit oralokirurgjik (apikotomia, cistektomia).

Fjalë kyçe: Proceset periapikale kronike, MMP, matriksi ekstracelular, kolagenaza dhe resorbimi i kockës.

Adresa

Билјана Андоновска
Mobil: 075289925
e-mail: tatjana_78@yahoo.com

ТКИВНИ НИВОА НА МАТРИКС МЕТАЛО- ПРОТЕИНАЗИ КАЈ ХРОНИЧНИТЕ ПЕРИ- АПИКАЛНИ ЛЕЗИИ

Б. Андоновска¹, Ц. Димова¹,
Т. Евросимовски²

¹Стоматолошки факултет, Клиника за
орална хирургија,

²ПЗУ Специјалистичка ординација по
орална хирургија,

Апстракт

Строго регулираната контрола на хомеостазата на екстрацелуларниот матрикс (extracellular matrix - ECM) се остварува преку дејството на специфична класа на протеолитички ензими, означени како матрикс-металопротеинази (matrix-metalloproteinases- MMPs). MMPs значително се зголемува кај голем број деструктивни патолошки процеси, како на пример: хроничните воспалителни процеси и коскено деструктивните лезии. Поради тоа, целта на оваа студија беше да се детерминира зависноста помеѓу концентрациите на колагеназите (MMP-1,-8,-13) со степенот на ткивната деструкција од испитуваниот материјал (хроничното периапикално ткиво), како и со карактерот и разликите помеѓу периапикалните лезии.

Прибирањето на материјалот за испитување (хроничното периапикално ткиво) беше спроведено преку оралнохируршка интервенција кај 50 забав, кај кои беше клинички и радиографски верифицирано постоење на хроничен периапикален процес. Контролната група опфаќаше 10 пациенти со клиничка дијагноза Dens impacta. Концентрацијата на овие три типа MMPs беше измерена со примена на квантитативен ензимски метод.

Со статистички утврдената висока значителна разлика ($p < 0.05$) помеѓу хроничните периапикални процеси при различните клинички дијагнози се потврди различна активност на MMPs. Нашите резултати потврдија многу ниска концентрација на MMP-1,-8,-13 во здравата пулпа кај импактираните трети молари во граници од 0.00 ng/mL до 0.02 ng/mL. Најголеми вредности на концентрацијата на MMPs беа регистрирани кај хроничните дифузни процеси каде максималната концентрација за MMPs изнесуваше 5.39 ng/mL.

MMPs се едни од важните фактори одговорни за кинетиката на периапикалната коскена деструкција покрај останатите фактори и поради тоа MMPs можно е да ја детерминираат и влијаат на периапикалната коскена регенерација после спроведена орално хируршка интервенција (апикотомија, цистектомија).

Клучни зборови: Хронични периапикални процеси, MMP, екстрацелуларен матрикс, колагенази и ресорпција на коска.





NIVELET INDORE TË MATRIKS METALOPROTEINAZËS TE LEZIONET KRONIKE PERIARIKALE

Hyrje

Regullimi i rreptë i hemostazës së mat-riksit ekstracelular (extracellular matrix-ECM) arrihet nëpërmjet veprimit të klasës specifike të enzimeve proteolitike të shënuara si mat-riks metaloproteinaza (Matrix-metaloproteinas- MMPs)²

MMPs kanë rol të rëndësishëm në një numër të madh të proceseve fiziologjike, duke participuar në procesimin e substancave të caktuara në kohën e organogjenezës, zhvil-llimit të indeve, shërimit të plagës, morfo- gjenzës dhe eruptimit të dhëmbëve.^{2,16,20}

Ekspresioni dhe aktiviteti i MMPs te indi i shëndoshë është shumë i ulët, por ka rritje sinjifikante te një numër i madh i proceseve patologjike si proceset kronike inflamative dhe lezionet destruktive të kockës.^{6,13,15,21}

Zhvillimi embriologjik normal dhe remodelimi i indeve kërkojnë baraspeshë të kontrolluar në mes sintezës dhe degjenerimit të ECM, si dhe baraspesha në mes MMPs dhe inhibitorëve natyralë të tyre dhe inhibitorët e indeve të MMPs (tissue inhibitors of matrix metaloproteinas-TIMPs). Çrregullimi i baraspeshës në mes të MMPs dhe TIMPs sjell deri te sëmundjet destruktive inflamatore dhe autoimmune.^{9,12}

Nëngrupi i kolagenazave interstiale humane numëron tre antarë; MMP-1 (kola- gjenaza interstiale ose kolagenaza-1) (Meikle et al., Birkedal-Hansen et al., Tamura et al), MMP-8 (kolagenaza neutrofile ose kolagenaza-2) (Bergenholtz, Lin et al) dhe MMP-13 (kolagenaza -3) (Fortunato et al., Tervahartiala et al., Johanson et al). Këta kola- gjenaza disponojnë aftësi për degradim ini- cial të llojit të kolagenit fibrilar nativ I, II, III, dhe IX.^{1,2,3,6,11,19}

Qëllimi i këtij studimi ishte që të deter- minohet varshmëria në mes të koncentrimit të kolagenazës (MMPs-1,-8,-13) me shkallën e destruksionit indort të materialit hulumtues (të indit periapikal kronik të inflamuar) si dhe

ТКИВНИ НИВОА НА МАТРИКСМЕТАЛО- ПРОТЕИНАЗИТЕ КАЈ ХРОНИЧНИ ПЕРИ- АПИКАЛНИ ЛЕЗИИ

Вовед

Строго регулираната контрола на хомеостазата на екстрацелуларниот мат-рикс (extracellular matrix - ECM) се остварува преку дејството на специфична класа на протеолитички ензими, означени како матрикс-металопротеинази (matrix- metallo- proteinases - MMPs).

ММПс имаат значајна улога во голем број на физиолошки процеси, партиципи- рајќи во процесирањето на одредени суп- станции за време на органогенезата, развојот на ткивата, заздравувањето на раната,^{2,16,20} морфогенезата и ерупцијата на забите.

Експресијата и активноста на ММПс кај здравото ткиво нормално е многу ниска, но сигнификантно се зголемува кај голем број деструктивни патолошки процеси, како на пример: хроничните воспалителни процеси и коскено деструктивните лезии.^{6,13,15,21}

Нормалниот ембриолошки развој и ткивното ремоделирање налагаат контро- лирана рамнотежа помеѓу синтезата и деградацијата на ЕЦМ, како и рамнотежа помеѓу ММПс и нивните природни инхиби- тори, ткивните инхибитори на ММПс (tis- sue inhibitors of matrix metalloproteinases - TIMPs). Нарушувањето на рамнотежата по- меѓу ММПс и ТИМПс доведува до појава на деструктивни инфламаторни (воспали- телни) и автоимуни заболувања.^{9,12}

Субфамилијата на хуманите интер- стицијални колагенази вбројува три члена: ММП-1 (интерстицијална колагеназа или колагеназа-1) (Meikle et al., Birkedal-Hansen et al, Tamura et al), ММП-8 (неутрофилна колагеназа или колагеназа-2) (Bergenholtz, Lin et al) и ММП-13 (колагеназа-3) (Fortu- nato et al, Tervahartiala et al, Johansson et al). Овие колагенази се одликуваат со спосо- бност за иницијална деградација на натив- ните фибрилари типови колаген I, II, III, V и IX.^{1,2,3,6,11,19}

Целта на оваа студија е да се determi- на зависноста меѓу концентрацијата на колагеназите (ММП-1, -8 и -13) со степенот на ткивната деструкција на испитуваниот материјал (хронично воспаленото пери-



karakterin dhe diferencat në mes të lezioneve periapikale me testin mikroenzimatik.

апикално ткиво како и карактерот и разликите меѓу хроничните периапикални лезии со микроензимски тест.

Materiali dhe metoda

Mbledhja e materialit hulumtues është bërë në klinikën e kirurgjisë orale pranë Fakultetit të Stomatologjisë në Shkup. Analizat laboratorike janë bërë në institutin për biologji pranë Fakultetit të shkencave matematiko-natyrore.

Në bazë të dhënave anamnestike, Kontrollit klinik intraoral dhe ekstraoral, si dhe analizës së detajuar të fotografive të rendgenit, ishte vënë diagnoza dhe është aplikuar procedura e terapisë së përshtatshme.

Mbledhja e materialit hulumtues (indit të inflamuar kronik periapikal) ishte bërë nëpërmjet të intervencës oralokirurgjike, te 50 pacientë me leziona kronike periapikale të vërtetuara klinikisht dhe me rendgengrafi (20 granuloma, 20 leziona difuze periapikale dhe 10 cista). Grupi kontrollues përfshinte 10 pacientë me diagnozë klinike dens impacta. Pas kryerjes së intervenimit oralokirurgjik, 10 pulpat e shëndosha u ekstripuan nga molarët e tretë të ekstrahuar e pastaj u hulumtuan.

Materiali për hulumtim është ruajtur në epruveta speciale dhe i ngrirë në -800°C në kohën sa më të shkurtër të mundshme, e cila ruheshte deri te analiza e sajë por jo më gjatë së gjashtë muaj.

Për përcaktimin e koncentrimin të tri llojeve të matriks-metaloproteinazës (MMP-1, -8, -13) u përdor metoda e enzimeve kuantitative me setin komercial: MMP Collagenase Activity Assay Kit (ECM710) dhe shfrytëzoheshte pllaka lidhëse ELISA biotin.

Matjet bëheshin me mikro ELISA mikrolexuesi në valëgjatësi prej 450nm. Vlerat e fituara ishin normalizuar në raport me koncentrimin e proteinave në secilën mostër. Me interpolimin e vlerave janë llogaritur kaoncentrimet e kolagenazës (MMP-1, -8, -13) në mostrat.

Rezultatet e fituara u përpunuan në mënyrë statistikore nëpërmjet përorimit të metodave analitike deskriptive prej programit Stat soft Statistica 6.0.

Материјал и метод

Прибирањето на испитуваниот материјал се изврши на Клиниката за орална хирургија при Стomatолошкиот факултет во Скопје. Лабораториските анализи беа извршени на Институтот за биологија при Природно-математичкиот факултет.

Врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот интраорален и екстарорален преглед, како и деталната анализа на рендгенограмските снимки, беше поставена дијагнозата и применета соодветната тераписка процедура.

Прибирањето на испитуваниот материјал (хроничното воспалено периапикално ткиво) беше спроведено преку оралнохируршка интервенција, кај 50 пациенти со клинички и рендгенолошки верифицирано постоење на хронична периапикална лезија (20 грануломи, 20 дифузни периапикални лезии, 10 цисти). Контролната група опфаќаше 10 пациенти со клиничка дијагноза dens impacta. После спроведената оралнохируршка интервенција, 10 здрави пулпи беа екстирпирани од екстрахираните трети молари и потоа испитувани.

Материјалот за испитување беше чуван во специјални епрувети и замрзната на -800°C во најкраток можен рок, но која се чуваше се до неговата анализа, но не подолго од шест месеци.

За определување на концентрацијата на трите типа на матрикс-metaloproteinazi (MMP-1, -8, -13) беше применет квантитативен ензимски метод со комерцијален сет: MMP Collagenase Activity Assay Kit (ECM710) и се користеше ЕЛИСА микротитрирачка биотин-врзувачка плоча.

Мерењата беа изведени на микро-ЕЛИСА микрочитач при бранова должина од 450nm. Добиените вредности беа нормализирани во однос на концентрацијата на протеините во секој примерок. Со интерполација на вредностите беа пресметани концентрациите на колагеназите (MMP-1, -8 и -13) во примероците.

Добиените резултати статистички беа обработени преку примена на дескриптивни и аналитички методи од програмат Stat Soft Statistica 6.0.



Rezultatet dhe diskutimi

Koncentrimi i ndryshëm i kolangenazave (MMP-1,-8,-13) te proceset periapikale kronike me lloje të ndryshme të inflamacionit, i treguar në tabelën 1, tregoi aktivitet të ndryshëm të MMPs me diferencën e lartë të vërtetuar statistikore sinjifikante ($p < 0.05$) ndërmjet proceseve periapikale kronike te diagnozat klinike të ndryshme dhe u vërtetua aktiviteti i ndryshëm i MMPs.

Резултати и дискусија

Различната концентрација на колагеназите (ММП-1, -8 и -13) кај хроничните периапикални процеси од различен воспалителен тип, прикажана на табела 1, покажа различна активност на ММПс. Со утврдената значително висока статистичка разлика ($p < 0.05$) помеѓу хроничните периапикални процеси при различните клинички дијагнози се потврди различна активност на ММПс.

Diagnoza klinike Клиничка дијагноза	N	min	max	median	\bar{x}	δ
Parodontitis periapicalis chronica granulomatosa	20	0,05	0,95	0,44	0,46	$\pm 0,29$
Parodontitis periapicalis chronica diffusa	20	1,15	5,39	4,12	3,63	$\pm 1,46$
Cystis radicularis	10	0,10	0,64	0,19	0,25	$\pm 0,16$
Dens impacta	10	0,00	0,02	0,01	0,01	$\pm 0,009$

Tabela 1. Koncentrimi i MMP -1, -8, -13 te lezionet kronike periapikale dhe te indi i shëndoshë i pulpës

Табела 1. Концентрација на ММП-1, -8, -13 кај хроничните периапикални лезии и здраво ткиво на пулпата

Vlerat e koncentrimit të MMPs te mostrat e materialit të hulumtuar ndryshon prej jodetektibile (0.000ng/ml) për rastet me diagnozë dens impacta, që pastaj të rritet proporcionalisht me pasqyrën klinike të inflamacioneve dhe të shtrihet infeksioni prej kanalit të rrënjës drejt hapsirës periapikale.

Te pulpa e shëndoshë MMP-1 nuk mund të detektohet, por mund të ekspresohet në nivel shumë të ulët 5. Rezultatet tona vërtetuan koncentrim shumë të ulët të MMP-1,-8,-13 në pulpën e shëndoshë te molarët e tretë të impaktuar në kufi prej 0.00ng/ml deri në 0.02ng/ml, që është në përputhshmëri me rezultatet e hulumtimit të autorëve tjerë.^{7,11,15,16.}

Vlera më të mëdha të koncentrimit të MMPs u regjistruan te proceset kronike difuze, ku koncentrimi maksimal për MMPs ishte 5,39ng/ml.

Në mostrat e pacientëve me granulom kronik periapikal, vlerat e koncentrimit të

Вредностите за концентрацијата на ММПс кај примероците од испитуваниот материјал, варираа од недетектибилни (0,00 нг/мЛ) за случаите со дијагноза Денс импакта, за потоа да се зголемат пропорционално со клиничката слика на воспалението и ширењето на инфекцијата од коренскиот канал кон периапикалниот простор.

Во здравата пулпа ММП-1 не може да се детектира, но може да се експресира (изрази) во многу ниско ниво. 5 Нашите резултати потврдија многу ниска концентрација на ММП-1, -8, -13 во здравата пулпа кај импактираните трети молари во граници од 0.00 нг/мЛ до 0.02 нг/мЛ, што е во согласност со резултатите од испитувањата на други автори.^{7,11,15,16.}

Најголеми вредности на концентрација на ММПс беа регистрирани кај хроничните дифузни процеси каде максималната концентрација за ММПс изнесуваше 5,39 нг/мЛ.

Во примероците кај пациентите со хроничен периапикален гранулом, вредно-



MMPs në përqindje më të madhe të rasteve (85%, 17 mostra) silleshin në kufijtë prej 0.1 gjer 0.99 ng/mL. Koncentrimi i MMPs te lezionet kronike difuze ishte në kufijtë prej 3 deri në 4.99ng/ml (45%, 9 mostra). Te të gjithë dhjetë mostrat (100%) me cistë radikulare koncentrimi i MMPs ishte në kufijtë prej 0.1 deri 0.99ng/ml (Tab. 2)

стите на концентрацијата на MMPс во најголем процент од случаите (85%, 17 примероци) се движеше во граници од 0.1 до 0.99 нг/мЛ. Концентрацијата на MMPс кај хроничните дифузни лезии беше во граници од 3 до 4.99 нг/мЛ (45%, 9 примероци). Кај сите десет примероци (100%) со радикуларна циста концентрацијата на MMPс беше во граници од 0.1 до 0.99 нг/мЛ (Таб. 2).

MMP (ng/mL)	Diagnoza klinike / Клиничка дијагноза					
	Parodontitis periapicalis chronica granulomatosa	Parodontitis periapicalis chronica diffusa	Cystis radicularis	Pulpitis chronica	Dens impacta	Gjithsej Вкупно
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
< 0,09	3 (15)	/	/	/	10 (100)	13 (16,25)
0,1 – 0,99	17 (85)	5 (25)	10 (100)	17 (85)	/	49 (61,25)
1 – 2,99	/	2 (10)	/	3 (15)	/	5 (6,25)
3 – 4,99	/	9 (45)	/	/	/	9 (11,25)
> 5	/	4 (20)	/	/	/	4 (5)

Tabela 2. Koncentrimi i MMPs (ng/mL) në mostrat e materialit të hulumtuar
Табела 2. Концентрација на MMPс (нг/мЛ) во примероците од испитуваниот материјал

Në studimin tonë rezultatet me metodën e enzimeve kuantitative, faktet tregojnë se koncentrimi i kolagenazës (MMP-1,-8,-13) te pacientët me diagnozë të përcaktuar klinikisht dhe në bazë të rendgengrafive kanë sinjifikancë më të lartë në krahasim me grupin kontrollues ($p < 0.05$).

Koncentrim të ndryshëm të MMP te proceset periapikale kronike te llojet e ndryshme të inflamacioneve ishte i varur prej gjendjes së dhëmbit të trajtuar, gjegjësisht a ka qenë dhëmbi më parë i trajtuar endodontikisht apo jo.

Analizat e të dhënave për mungesën ose prezencën e simptomeve të lidhura me diagnozën klinike te grupi i hulumtuar me proces periapikal kronik, tregoi se ka lidhshmëri të theksuar sinjifikante në mes simptomeve dhe diagnozës klinike. Nuk ekzistonte sinjifikanca statistikore e simptomeve te proceset kronike periapikale me koncentrimin e MMP ndërmjet diagnozave klinike të ndryshme te pacientët me leziona periapikale kronike. Nga ana tjetër me indin e fituar nga rastet simptomatike ishte detektuar koncentrim më i madh i MMP.

Во нашата студија, резултатите од квантитативниот ензимски метод укажуваат на фактот дека концентрацијата на колагеназите (MMP-1,-8,-13) кај пациентите со клинички и радиолошки поставена дијагноза е сигнификантно повисока од онаа на контролната група ($p < 0.05$).

Различната концентрација на MMP кај хроничните периапикални процеси од различен воспалителен тип беше зависна од состојбата на третираниот заб, односно дали забот е предходно ендодонтски лекуван или не.

Анализата на податоци за отсуството или присуството на симптоми поврзани со клиничката дијагноза кај испитуваната група со хроничен периапикален процес, покажа дека постои значајна сигнификантна поврзаност меѓу симптомите и клиничката дијагноза. Не постоеше статистички сигнификантна поврзаност на симптоматичноста на хроничниот периапикален процес со концентрацијата на MMP меѓу различните клинички дијагнози кај пациентите со хронична периапикална лезија. Од друга страна во ткивото добиено од симптоматските случаи беше детектирана поголема концентрација на MMP.



Sipas hulumtimeve të Vu dhe Werb²⁰ mikroorganizmat dhe produktet e tyre mund të ndikojnë gjatë procesit inflamator nëpërmjet regullimit dhe prodhimit të citokininës dhe nëpërmjet rrugës së brendshme të ndërtuar me qëllim që të rrisin ekspresionin e MMPs ose drejtë-përdrejt ti stimulojnë qelizat që të prodhojnë MMPs.

Kolagenazat (MMP-1 dhe MMP-8) dhe xhelatinazat (MMP-2 dhe MMP-9) janë detektuar në lëngun cistik dhe murin cistik^{8,18}. Endotoksinet bakteriale gjithnjë janë prezente te cistat radikulare i stimulojnë proliferimin keratocistik dhe si rezultat i kësaj produktet bakteriale e aktivizojnë produktionin e MMPs¹. Ky shkallëzim i enzimeve proteolitike në numër të madh të rasteve është i involvuar në degradimin e matriksit kockor, membranës bazale dhe procesimit të epitelit qelizor gjat kohës së ekspansionit cistik.

Komponentet kimike, si klorheksidina, shpeshherë aplikohen si medikament plotësues te trajtimi periapikal dhe trajtimi periodontale, si rezultat i vetive antimikrobiale të tyre.^{10,14}

Këto aftësi për inhibimin e MMPs janë vërtetuar në studimet in vitro dhe in vivo^{22,23}

Përfundim

Kolagenazat (MMP-1, -8, -13) marrin pjesë aktive në destruksionin indor dhe formimin e indit granulomatoz te proceset periapikale kronike.

MMPc janë një ndër faktorët kryesorë përgjegjës për kinetikën dhe destruksionin e kockës periapikale krahas faktorëve tjerë dhe për këtë MMPs është e mundëshme të determinojë dhe të ndikojë në regjenerimin e kockës periapikale pas kryerjes së intervenimit oralokirurgjik (apikotomisë, cistektomisë).

Според испитувањата на Vu и Werb²⁰, микроорганизмите и нивните продукти може да делуваат за време на воспалителниот процес преку регулацијата и продукцијата на цитокините и преку внатрешниот спроводен пат, со цел да ја зголем да ја зголемат експресијата на MMPc или директно да ги стимулираат клетките да продуцираат MMPc.

Колагеназите (MMP-1 и MMP-8) и желатиназите (MMP-2 и MMP-9) се детектирани во цистичниот флуид и цистичниот сид^{8,18}. Бактериските ендотоксини секогаш присутни кај радикуларните цисти ја стимулираат кератоцистната пролиферација и како резултат на тоа, бактериските производи ја активираат продукцијата на MMPc¹. Оваа каскада на протеолитички ензими во најголем број случаи е involvирана во деградацијата на коскениот мatriкс, базалната мембрана и епителното клеточно процесирање за време на цистичната експанзија.

Хемиските компоненти, како на пример, хлорхексидинот, често пати се применуваат како дополнителен медикамент кај периапикалниот и периодонталниот третман, како резултат на нивните антимикробни својства.^{10,14}

Овие својстава за инхибиција на MMPc се потврдени со ин витро и ин vivo студии.^{22,23}

Заклучок

Колагеназите (MMP-1, -8, -13) земаат активно учество во ткивната деструкција и формирањето на гранулационо ткиво кај хроничните периапикални процеси.

MMPc се едни од важните фактори одговорни за кинетиката на периапикалната коскена деструкција покрај останатите фактори и поради тоа MMPc можно е да ја детерминираат и влијаат на периапикалната коскена регенерација после спроведена оралнохируршка интервенција (апикотомија, цистектомија).



UDC: 616.314.17-008.1:557.152.34
PROFESSIONAL PAPER (PP)

TISSUE LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN CHRONIC PERIAPICAL LESIONS

Abstract

Strictly regulated control of homeostasis of the extracellular matrix (ECM) is accomplished through the action of specific class of proteolysis enzymes, marks as matrix metalloproteinase (MMPs). MMPs are significantly increased in many destructive pathological processes, such as chronic inflammation and bone-destructive lesions. Therefore, the aim of this study was to determine the dependence between concentrations of collagenases (MMP-1, -8, -13) with the degree of tissue destruction of examination material (chronic periapical tissue), as well as, character and differences between periapical lesions. Examination material (chronic periapical tissue) was collected by periapical surgery from 50 teeth with clinically and radiographically verified chronic periapical process. Control group contained 10 patients with clinical diagnosis Dens impacta. Concentration of the three types of MMP was measured using quantitative enzyme method.

With confirmed high statistical significant difference ($p < 0.05$) between chronic periapical lesions in different clinical diagnosis it was confirmed different activity of MMPs. Our results showed very low concentration of MMPs-1, -8, -13 in health tissue of the pulp of the impacted third molars which was from 0,00ng/mL to 0,02ng/mL. The biggest values of concentration of MMP were registered in cases with chronic diffuse lesions where maximal concentration of MMPs was 5,39ng/mL

Beside other factors, MMPs are one of the important factors responsible for the kinetic of the periapical bone destruction and that's why MMPs can determinate and affect on periapical bone regeneration after realized oral surgery intervention (apicotomy, cistectomy).

Key words: Chronic periapical process, MMP, extracellular matrix, collagenases, and resorption of the bone.

Literatura

1. Bergenholtz G. Evidence for bacterial causation of adverse pulpal response in resin-based dental resorptions. *Crit Rev Oral Biol Med* 11: 467-480, 2000.
2. Birkedal-Hansen H., Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B., DeCarlo A., Engler JA. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 4: 197-250, 1993.
3. Fortunato SJ, LaFleur B., Menon R. Collagenase-3 (MMP-13) in fetal membranes and amniotic fluid during pregnancy: *A J Reprod Immunol* 49 120-125, 2003.
4. Gendron R, Grenier D, Sorsa T, Mayrand D. Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases-2,-8 and -9 by clohexidine. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999; 6: 437-439.
5. Gusman H, Santana RB, Zehnder M. Matrix metalloproteinase levels and gelatinolytic activity in clinically healthy and inflamed human dental pulps. *Eur J Oral Sci*, Oct 2002; 110 (5): 353-7.
6. Johansson N., Ahonen M., Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci* 57: 5-15, 2000.



7. Kiili M, Cox SW, Chen HY, Wahlgren J, Maisi P, Eley BM. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival cervicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: 224-232.
8. Kivelä-Rajamäki M, Teronen O, Maisi P, Husa V, Tervahartiala T, Piriä E, Salo T, Mellanen L, Sorsa T. Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clin Oral Impl Res*, 2003; 14: 158-165.
9. Leonardi R, Caltabiano CL. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed in periapical lesions: an immunohistochemical study. *International Endodontic Journal*, May 2005; 38 (5): 297.
10. Mäntylä P, Stenman M, Kinanen D, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T. Gingival cervicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontal Res*, 2003; 38: 436-439.
11. Meikle MC, Bord S., Hembry RM, Comston J., Croucher PI, Reynolds JJ. Human osteoblasts in culture synthesize collagenase and other matrix metalloproteinases in response to osteotropic hormones and cytokines. *J Cell Sci* 103: 1093-1099, 1992.
12. Palosaari H, Pennington CJ, Larmas M., Edwards DR, Tjäderhane L, Salo T. Expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in mature human odontoblasts and pulp tissue. *Eur J Oral Sci*, 2003; 111: 117-127.
13. Shin SJ, Lee JI, Baek SH, Lim SS. Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions. *Int Endodont J*, April 2002; 28 (4): 313-5.
14. Sorsa T, Ding Y, Salo T, Lauhio A, Teronen O. & Ingman T. Effects of tetracycline's on neutrophil, gingival and salivary collagenases. A functional and western-blot assessment with special reference to their cellular sources in periodontal diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994; 732: 112-131.
15. Sorsa T, Tjäderhane, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases*, 200; 10:311-318.
16. Sulkala M. Matrix metalloproteinases (MMPs) in dentin-pulp complex of healthy and carious teeth. Academic dissertation, University of Oulu, Finland 2004.
17. Tamura M., Nagaoka S., Kawagoe M. Interleukin-1 alpha stimulates interstitial collagenase gene expression in human dental pulp fibroblast: *J Endod* 22: 240-243, 1996.
18. Teronen O, Salo T, Laitinen J, Tornwall J, Ylipaavalniemi P, Konttinen YT, Sorsa T. Characterization of interstitial collagenases in jaw cyst wall. *Eur J Oral Sci*, 1995; 103: 141-147.
19. Tervahartiala T., Piriä E., Ceponis A., Maisi P., Salo T., Tuter G., Kallio P., Törnwall J., Srinivas R., Konttinen YT, Sorsa T. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13 and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res* 79: 1969-1977, 2000.
20. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes and Development*, 2000; 14: 2123-33.
21. Wahlgren J, Maisi P, Sorsa T, Sutinen M, Tervahartiala T, Piriä E, Teronen O, Hietanen J, Tjäderhane L & Salo T. Expression and induction of collagenases (MMP-8 and -13) in plasma cells associated with bone-destructive lesions. *J Pathol*, Jun 2001; 194 (2): 217-224.
22. Wahlgren J, Salo T, Teronen O, Luoto H, Sorsa T & Tjäderhane L. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root-canal exudates. *International Endodontic Journal*, November 2002; 35 (11): 897.
23. Wahlgren J. Matrix metalloproteinases in pulpitis, chronic apical periodontitis and odontogenic jaw cysts. Academic dissertation, University of Helsinki, Finland, 2003.