

## Parodontitis és periimplantitis diagnosztizálása az aktivált mátrix-metalloproteináz-8 (aMMP-8) kimutatására alkalmazott teszt segítségével, és ennek népegészségügyi jelentősége

*Dr. Bécser Janka, Kiss Dorottya, Dr. Kivovics Márton*

Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar

Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet

Az utóbbi időben számos kutatási eredmény rámutatott arra, hogy a fogágybetegség amellett, hogy a fogak elvesztéséhez vezethet, komoly kockázati tényezőt jelenthet bizonyos szisztémás megbetegedések kialakulásában. Összefüggést mutattak ki az infektív endocarditis, az atherosclerosis, a szívinfarktus, a stroke, a diabetes mellitus, az ízületi protézisek körül kialakult gyulladások, a koraszülés, a pneumonia, a COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség) kialakulása és a dentális biofilm okozta krónikus parodontitis között. A parodontális tasakokból folyamatosan ürülnek baktériumok és ezek toxikus termékei a vérkeringésbe. A bacteraemia mértékét az ínygyulladás, illetve a fogágybetegség súlyossága határozza meg. Generalizált gyulladás esetén több mint egy tenyérnyi szabad sebfelülettel kell számolnunk, mely folyamatosan érintkezik a szájüregben található baktériumok millióival.

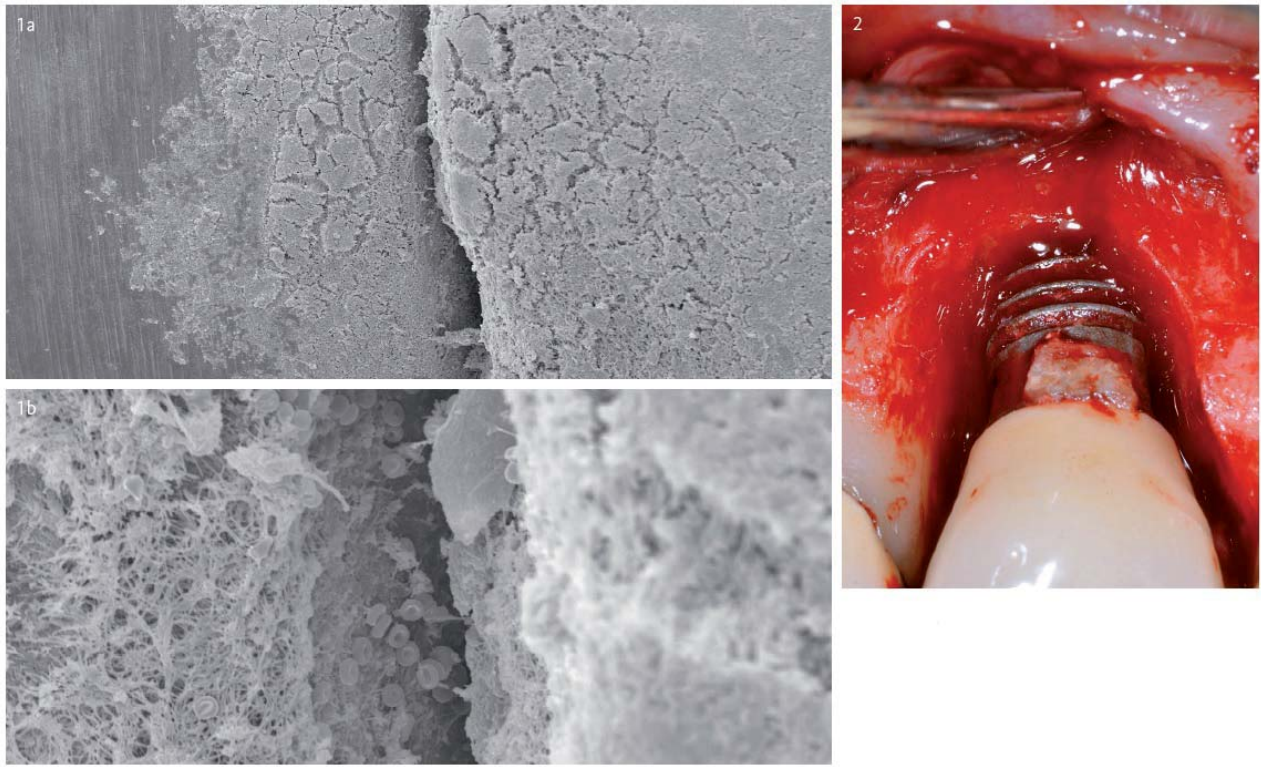
**A**z osseointegrált implantátumok egyik lehetséges szövődménye a periimplantáris tasakképződés és csontvesztés. Mivel az implantátumok körül kialakult léziókban hasonló baktériumflóra mutatható ki, mint parodontitiszes páciensek esetén (Spirochaeták, különböző Gram-negatív baktériumok, például *Prevotella intermedia*, *Fusobacteria* sp.<sup>4</sup>), feltételezhetően a periimplantitis is hasonló veszélyekkel járhat. Az implantátum körüli megváltozott anatómia miatt azonban a periimplantitis sokkal rapidabb progressziót mutat, és a gyulladás nagyobb eséllyel terjed a csontvelőbe. Fogágybetegek esetében az implantáció hosszú távú prognózisa jó, ha korábban teljes körű parodontális kezeléssel estek át, és stabil parodontális viszonyok állnak fenn. Parodontopatogén baktériumok jelenlétében, vagyis parodontitiszes betegek esetében nagy valószínűséggel alakul ki periimplantitis.

Az periimplantáris gyulladás és csontvesztés kialakulásának megelőzése érdekében elengedhetetlen a korai felismerés, a parodontopatogén baktériumok megjelenése előtti szövetdestrukció kimutatása. Parodontitis esetén népbeteg-

ségről beszélhetünk, egyre több olyan pácienssel találkozhatunk, akinek valamilyen periimplantáris gyulladása van. Mindkét elváltozás kialakulása esetén számos rizikótényező együttes hatásáról beszélhetünk, ám a megelőzés legbiztosabb módszere mindenképpen a jó szájhygiéna fenntartása, illetve a korai felismerés, hangsúlyozva a prevenció jelentőségét. A korai diagnózis felállításában nyújtott segítséget az utóbbi időben kifejlesztett, illetve fejlesztés alatt álló point of care/chair-side assay technológiák. Ezek nagy része a patológiásan emelkedett aktivált mátrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) szintet detektálja.<sup>7</sup>

### Aktivált mátrix metalloproteinase-8 (aMMP-8)

A parodontitis patogenezisének etiológiájában két fontos tényező játszik szerepet. Az első tényező speciális baktériumflóra, a második pedig a szervezet válaszkérdője a periopatogénekre, elsősorban a gyulladásos mediátorok és immunsejtek, valamint az MMP-k megjelenése parodontális szövetekben, melyek képesek modulálni parodontitis progresszióját és súlyosságát.<sup>1</sup>



**1. ábra:** Biofilm az implantátum és a korona közötti résben, periimplantáris csontvesztés a purulens baktériumflóra következtében<sup>5</sup>

Az aMMP-8 korai indikátora lehet a gingiva és parodontális rostok, illetve a periimplantáris kemény- és lágy-szövetek rejtett gyulladásának, sok esetben még mielőtt a gyulladás és a tapadásvesztés szabad szemmel, klinikailag igazolható lenne. A matrix metalloproteinázok olyan cink-peptidáz enzimek, melyek a szöveti fehérjék hasítását katalizálják. Fontos szerepet játszanak a kötőszöveti és csontszöveti fehérjék anabolizmusában és katabolizmusában. Egészséges szájüregben ezek az enzimek szigorú inhibitor-szabályozás alatt állnak a TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases = szöveti metalloproteináz inhibitorok) által. Aktivált MMP-k csak szükség esetén szabadulnak fel a kötőszövetek és a csont degradációja céljából. Kóros esetben ez a homeosztázis felbomlik, és az aMMP-k felszabadulnak, ami szöveti degradációban nyilvánul meg.<sup>2</sup>

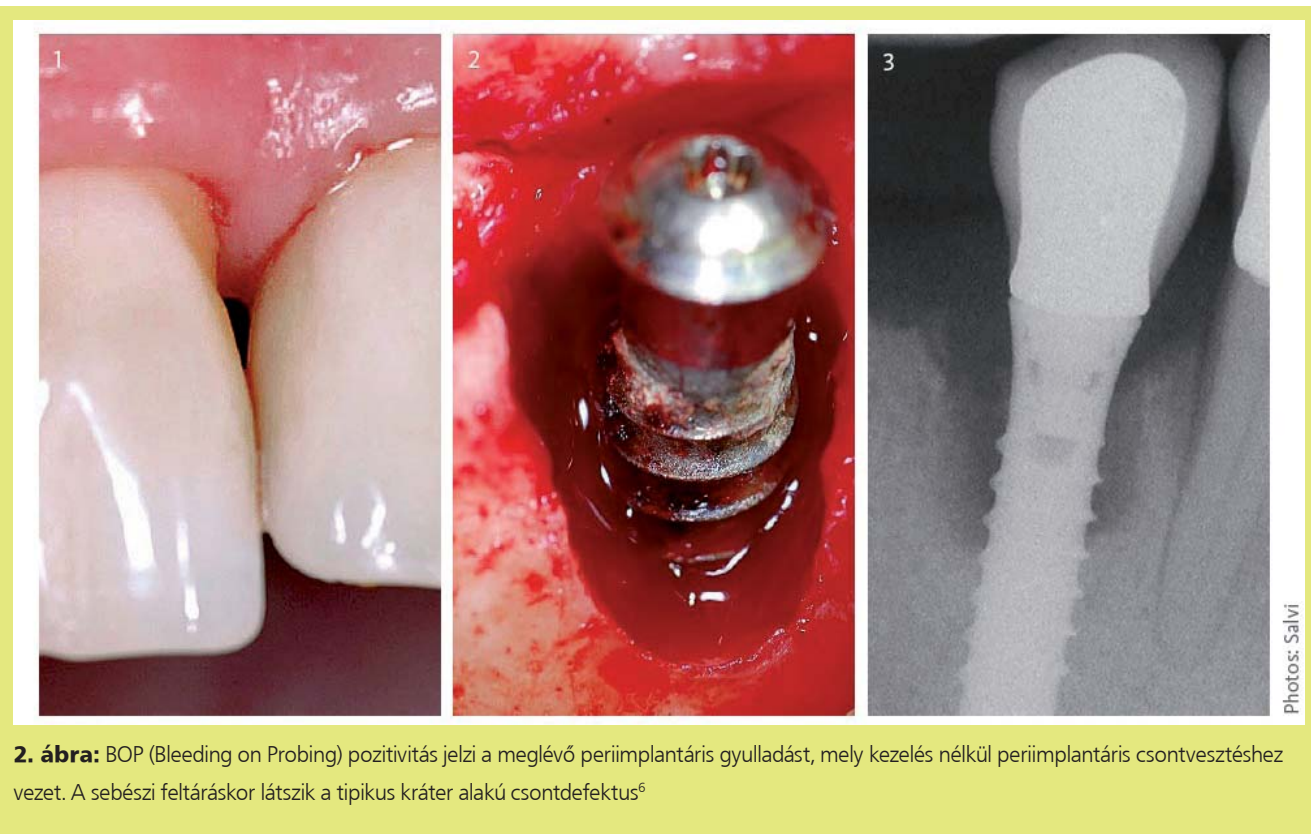
A dentális biofilmben fellelhető baktériumok bomlástermékei irritálják az íny kötőszöveti rétegét, amely gingivitis kialakulásához vezet. A parodontális szövetek gyulladása során felszabaduló granulocyták megkezdik a MMP-8 aktivációját és szekrécióját. Az aktivált enzimek lebontják a tömött rostos kötőszövet kollagén rétegét, ezáltal az immunsejtek – granulocyták, macrophagok és osteoclastok – eljuthatnak a gyulladás forrásához.

A sulcus folyadék kollagenolitikus aktivitásának 90–95%-a az aMMP-8-tól származik, legyőzve a TIMPs által alkotott védelmi vonalat. A parodontitisben szenvedő betegek

gingivális sulcus folyadékának megnövekedett kollagenáz aktivitása és a mátrix aMMP-8 emelkedett szintje korrelál az I-es típusú kollagén degradációs termékeinek szintjével az egészséges és a kezelt betegek esetében. Így az aMMP-8 potenciális biomarkernek tekinthető parodontális és periimplantáris szövetek, illetve sulcus folyadék vizsgálatkor alkalmazható bakteriológiai (POTC = *Point of Care*) vagy szék melletti („chair-side”) klinikai gyakorlatban.<sup>7</sup>

### PerioSafe teszt, ImplantSafe teszt

Az aMMP-8 a sulcus folyadék áramlásának következtében bejut a szájüregbe, ahol keveredik a nyállal. Ezáltal az aMMP-8 a PerioSafe teszt segítségével diagnosztikai detektálásra alkalmassá válik. Az aMMP-8 a szöveti destrukció kulcsenzime a parodontális szöveti defektusokban, tehát az aktív enzim megjelenése a nyálban egyértelmű markere a kollagenolitikus destrukció aktivitásának, vagyis a parodontális, illetve periimplantáris szövetek pusztulásának jelző molekulája. A PerioSafe teszt ezáltal alkalmas felfedezetlen korai stádiumban lévő parodontális gyulladás jelzésére a tünetek megjelenése előtt. Az aMMP-8 nem gyulladásos marker, hanem az akut szöveti lebomlás biomarkere, megemelkedett koncentrációja igazolja a gingivális, parodontális és periimplantáris kemény- és lágy-szövetek kollagenolitikus destrukcióját a szondázási és a röntgenjelek előtt. Korábban a csontvesztésért csak fogorvos tudta kimutatni röntgen és szonda segítsé-



Photos: Salvi

**2. ábra:** BOP (Bleeding on Probing) pozitívítás jelzi a meglévő periimplantáris gyulladást, mely kezelés nélkül periimplantáris csontvesztéshez vezet. A sebészi feltáráskor látszik a tipikus kráter alakú csontdefektus<sup>6</sup>

gével, mikor a szövetekben már irreverzibilis károsodások keletkeztek. Ez a teszt viszont képes még reverzibilis stádiumban kimutatni a szövetpusztulást, mikor az klinikailag még nem felismerhető. Az aMMP-8 szint detektálásán alapuló teszt voltaképpen betölti az űrt a konvencionális diagnosztikai módszerek és a baktérium-kimutatás közt. További előnye, hogy nemcsak a fogorvos, hanem a páciens is elvégezheti magán a vizsgálatot, amit javasolt legalább évente megtenni. A teszt alkalmazása különösen ajánlott a korábban említett szisztémás betegségekben szenvedő pácienseknél.

Magyarországon jelenleg a PerioSafe nevű teszt van forgalomban, mely az otthon is alkalmazható terhességi tesztekhez hasonlóan percekben belül, beavatkozás nélkül elvégezhető és 10 perc alatt eredményt ad. Ez az immunológiai gyorseszteszt az aMMP-8 kvalitatív kimutatásán alapul a nyálból nyert mintából. Az aMMP-8 a sulcus folyadék áramlásának következtében jut be a szájüregbe, ahol keveredik a nyállal. Implantátumok melletti szövetleépülést az ImplantSafe teszt (mely szintén az aMMP-8 kvalitatív kimutatását végzi) segítségével mutathatunk ki az implantátum körüli crevicularis folyadékból. Mindkét teszt lateral flow immunoassay módszeren alapul, a Prof. Dr. Timo Sorsa (University of Helsinki) által közölt magas specificitású monoclonalis antitesteket (8706 és 8708) alkalmazásával. A teszt 25 ng/ml felett mutat pozitívítást a nyálmintában. Egy 2003-as tanulmány alapján a gyorseszteszt szenzitivitása 83%, specificitása 96%.<sup>3</sup>

Természetesen a fogorvosnak nem okoz problémát klinikai és röntgenvizsgálattal diagnosztizálni a parodontális gyulladást, illetve a periimplantitist, de a teszt használata páciens figyelmét ráirányítja a dentális biofilm eltávolítására, a szájhygiénia fontosságára. Ebben rejlik a teszt használatának népegészségügyi jelentősége.

## Irodalom

1. Farhad SZ et al.: The effect of adjunctive low-dose doxycycline and licorice therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis; Dent Res J (Isfahan). 2013 Sep-Oct; 10(5): 624–629
2. Izadi Borujeni S. et al.: Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? a case-control study; Medical Microbiology and Immunology, December 2015, Volume 204, Issue 6, pp 665-672
3. Mäntylä P et al.: Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis.; J Periodontol Res 2003; 38.: 436-9.
4. Mombelli et al. 1987, Mombelli A, Lang NP.: Antimicrobial treatment of peri-implant infections. Clin Oral Implants Res 1992 Dec3,4 162-
5. Mombelli A: The microbiology of peri-implantitis; Prof., Head of the Dept. of Periodontology, Dental Clinic of the University of Geneva; Geistlich News 02.2014
6. Salvi GE: Timely periimplantitis diagnosis; Prof., Dep. Director Clinic for Periodontology, Dental Clinics of the University of Bern, Switzerland; Geistlich News 02.2014
7. Timo Sorsa et al.: Analysis of metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases; Periodontology 2000, Vol. 70, 2016, 142–163