

Ο ρόλος του ινωδολυτικού συστήματος στη φυσιολογία και την παθολογία του στόματος

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Μ.Α. ΣΑΡΑΓΑ¹, Χ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ², Θ. ΛΙΛΛΗΣ³

The role of plasminogen system in physiology and pathology of oral tissues

M.A. SARAGA¹, CH. THEODORIDIS², T. LILLIS³

1. Χειρουργός Οδοντίατρος
2. Χειρουργός Οδοντίατρος, MSc, Υποψήφιος Διδάκτωρ, Επιμελητής Β' ΕΣΥ
3. Χειρουργός Οδοντίατρος, MSc(med), MSc(dent), Υποψήφιος Διδάκτωρ, Επιστημονικός Συνεργάτης δοντιατρικού Τμήματος ΑΠΘ

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Τμήμα Οδοντιατρικής ΑΠΘ

1. Dental surgeon
2. Dental Surgeon, MSc, PhD Candidate
3. Dental Surgeon, MSc(med), MSc(dent), PhD Candidate
Scientific collaborator of Dentistry school of Aristotle University of Thessaloniki

Dentoalveolar Surgery of Dentistry School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Σκοπός: Το ινωδολυτικό σύστημα, με τελικό προϊόν του την πλασμίνη, παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην ινωδολύση αλλά και στην αποδόμηση του εξωκυττάριου υποστρώματος, τη φλεγμονή, την ανοσολογική απόκριση, την αγγειογένεση, την αναδιαμόρφωση των ιστών, την κυτταρική μετανάστευση και την επούλωση των τραυμάτων. Σκόπος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η περιγραφή των παραγόντων του ινωδολυτικού συστήματος που είναι παρόντες στους ιστούς του στόματος και ο ρόλος τους σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, κάτι που θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο 'εργαλείο' στον τομέα της οδοντιατρικής.

Μέθοδος: Μελετήσαμε άρθρα από την ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία για το είδος των ινωδολυτικών παραγόντων που εκκρίνονται από διαφορετικά μέρη του στόματος σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες.

Αποτελέσματα: Οι έρευνες πάνω στο ινωδολυτικό σύστημα στον τομέα της οδοντιατρικής αυξάνονται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Διαφορετικοί ιστοί του στόματος έχουν την ικανότητα να παράγουν διαφορετικά είδη ενεργοποιητών και αναστολέων του ινωδολυτικού συστήματος σε διαφορετικές ποσότητες το καθένα. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως περιοδοντίτιδα, περιεμφυτευματίτιδα, οδοντογενείς κύστες, καρκίνος του στόματος, μετεγχειρητικές επιπλοκές και οστεονέκρωση, παρατηρείται αλλαγή στην έκκριση αυτών των μορίων και στις λειτουργίες τους. Η χρησιμότητα της διερεύνησης αυτών των αλλαγών έγκειται στην πιθανότητα χρησιμοποίησης των στοιχείων της ινωδολύσης ως δείκτες παθολογίας ή ως στόχους θεραπευτικών μέσων για την αντιμετώπιση νόσων του στόματος.

Συμπεράσματα: Παρατίθενται οι μέχρι σήμερα γνώσεις πάνω στον ρόλο του ινωδολυτικού συστήματος στον τομέα της οδοντιατρικής, κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις και λοιμώξεις του στόματος και αναμένονται περαιτέρω έρευνες για να διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος του.

Λέξεις κλειδιά

ινωδολύση παθολογία στόματος
ινωδολυτικό σύστημα πλασμίνη πλασμινογόνο

Summary

Background/Aim: Plasmin is known to be the active form of its proenzyme plasminogen and the major agent of the plasminogen system, which is crucial in fibrinolysis. Plasminogen system also plays essential role in other conditions such as degradation of extracellular matrix, inflammation, immune response, angiogenesis, tissue remodeling, cell migration, and wound healing. In oral tissues, the plasminogen system is a key player in physiology, pathology and regeneration. Due to its involvement in basic mechanisms, it is essential for tissue homeostasis. During pathological events, increased concentrations of certain components as inflammatory markers and stress can alter the activity of the plasminogen system. The purpose of this study is to present the molecules of fibrinolytic system which are produced in oral tissues, such as epithelium, alveolar bone and salivary glands, in physiology and pathology, and could be of major important in the field of dentistry.

Methods: We studied articles on plasminogen system in oral tissues in both Greek and international literature and we present in this review, the kind of plasminogen activators and inhibitors which are produced normally in mouth, their changes in pathology of oral tissues and their potential use in dentistry field in order to understand the mechanisms of several oral diseases and incorporate them in the treatment methods or the diagnostic ones.

Results: The number of studies investigating the plasminogen system in dentistry have grown continuously in recent years, highlighting its increasing relevance in dental medicine. In this review, we present the diverse functions of the plasminogen system in physiology and in pathological processes such as periodontitis, peri-implantitis, cysts, oral squamous cell carcinoma, osteonecrosis of the jaw and dry socket. In these conditions, changes are observed in fibrinolytic molecules concerning their functions and their quantity in oral tissues. That's why they could be used in the future as index molecules or as therapeutic targets in order to improve the treatment and diagnosis of these diseases. However, some functions of the activators and inhibitors of fibrinolytic system remain unclear and that's why further studies are required.

Conclusion: We result that, the importance of the plasminogen system for the dental practitioner is supported by the increasing number of studies conducted in this field. However, further studies are required in order to distinguish the role of some agents in order to use these molecules in the control of oral lesions and to clarify its relevance for dental specialists.

Keywords

fibrinolysis
oral pathology
plasmin
plasminogen
plasminogen system

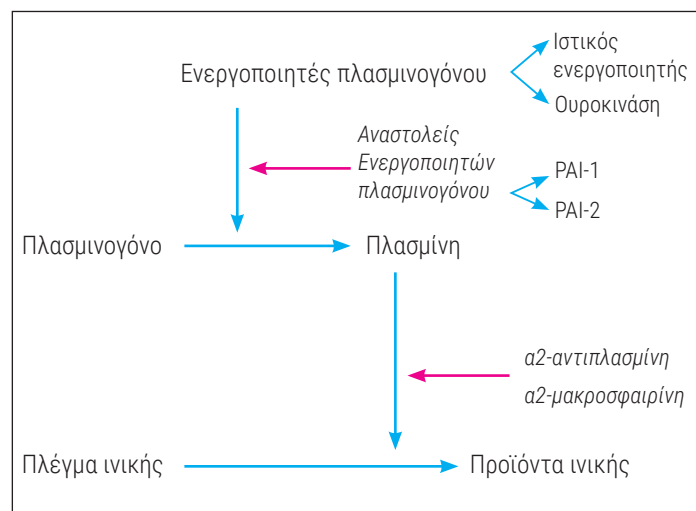
Εισαγωγή

Το ινωδολυτικό σύστημα παίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του μηχανισμού της αιμόστασης. Αποτελεί ένα σύστημα ενζύμων που ελέγχει την αποδόμηση των θρόμβων, όταν πλέον έχουν επιτελέσει τον βιολογικό τους ρόλο και η παρουσία τους δεν είναι απαραίτητη. Το ινωδολυτικό σύστημα περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο το **πλασμινογόνο**, που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και έχει την ικανότητα να μετατρέπεται σε ένα ενεργό πρωτεολυτικό ένζυμο, την **πλασμίνη**. Η πλασμίνη διαλύει τους θρόμβους, διασπώντας το πλέγμα της ινικής στα διαλυτά προϊόντα ινικής (FDPs και D - διμερή), τα οποία απομακρύνονται από άλλες πρωτεάσες ή μέσω της νεφρικής και ηπατικής οδού. Για τον λόγο αυτό αποτελεί επιπλέον έναν σημαντικό αμυντικό μηχανισμό, ο οποίος προστατεύει από τη θρόμβωση, περιορίζοντας τον υπέρμετρο σχηματισμό ινικής και συμβάλλοντας στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του αγγειακού συστήματος¹. Πέρα από την ινωδόλυση, που είναι ο κύριος ρόλος της, η πλασμίνη συμμετέχει και σε άλλες φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες του οργανισμού, όπως η αποδόμηση του εξωκυττάριου υποστρώματος άμεσα ή έμμεσα (ενεργοποιώντας μεταλλοπρωτεϊνάσες του υποστρώματος), η εμβρυογένεση, η μετανάστευση κυττάρων, η αναγέννηση των ιστών, η αγγειογένεση, η ογκογένεση, η εξάπλωση των όγκων, η φλεγμονή και η ανοσολογική απόκριση^{1,2}.

Η ρύθμιση του ινωδολυτικού συστήματος γίνεται μέσω της σύνθεσης και της απελευθέρωσης των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και των αναστολέων του. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη ρυθμίζεται κυρίως από τον **ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator - tPA)**, που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και την **ουροκινάση (urokinase plasminogen activator - uPA)**, που συντίθεται στα λευκοκύτταρα, τα μακροφάγα και τις ινοβλάστες^{1,3}. Άλλα μόρια που ενεργοποιούν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη είναι η καλλικρεΐνη, οι παράγοντες XIa και XIIIa, και ένζυμα που εκκρίνονται από μικροοργανισμούς, όπως η στρεπτοκινάση και η σταφυλλοκινάση³. Το tPA έχει υψηλή ικανότητα σύνδεσης με το πλέγμα ινικής, οπότε ενεργοποιεί μόνο το πλασμινογόνο που είναι συνδεδεμένο στο θρόμβο, με αποτέλεσμα η πλασμίνη που παράγεται να παραμένει συνδεδεμένη σε αυτόν, κι έτσι να αποτρέπεται η γρήγορη αποδόμησή της. Έτσι, η θρομβόλυση ενεργοποιείται από το tPA. Το uPA δεν συνδέεται με τον θρόμβο και ενεργοποιεί το πλασμινογόνο στο πλάσμα και στο εξωκυττάριο υπόστρωμα. Επομένως, σχετίζεται κυρίως με την μετανάστευση κυττάρων και την φλεγμονή¹. Η αναστολή του ινωδολυτικού μηχανισμού συμβαίνει

τόσο έμμεσα στο επίπεδο των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από ειδικούς αναστολείς όσο και άμεσα στο επίπεδο της πλασμίνης. Η αναστολή των tPA και uPA γίνεται από τους **αναστολείς των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου 1 και 2 (plasminogen activator inhibitor-1/PAI-1 και plasminogen activator inhibitor-2/PAI-2)**. Ο PAI-1 παράγεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα αιμοπετάλια επίσης παράγουν και περιέχουν τεράστιες ποσότητες PAI-1 σε λανθάνουσα μορφή, ο οποίος απελευθερώνεται κατά τη συσσώρευσή τους και συνδέεται με το πλέγμα ινικής όπου προσδίδει αντοχή στη λύση του πλούσιου σε αιμοπετάλια θρόμβου. Ο αναστολέας PAI-2 είναι κυρίως ενδοκυττάριος, και συνήθως βρίσκεται σε μονοκύτταρα και μακροφάγα. Στο αίμα ανιχνεύεται μόνο στις εγκύους, καθώς παράγεται από τον πλακούντα, κάτι που εξηγεί τα αυξημένα ποσοστά θρομβώσεων στις εγκύους. Στο πλάσμα η συγκέντρωση του PAI-2 είναι χαμηλότερη σε σχέση με το PAI-1, επομένως κύριος αναστολέας στο πλάσμα είναι το PAI-1. Το PAI-2 αναστέλλει και τους δύο ενεργοποιητές αλλά η αντίδρασή του με το uPA είναι γρηγορότερη^{1,4}. Άμεση αναστολή της πλασμίνης προκαλούν η **α2-αντιπλασμίνη (α2-AP)** και η **α2-μακροσφαιρίνη (α2-MG)**, σε περιπτώσεις έλλειψης της πρώτης. Άλλοι αναστολείς της πλασμίνης είναι ο αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (**thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor/ TAFI**) και η **αγγειοστατίνη** (αναστολέας αγγειογένεσης) που είναι προϊόν αποδόμησής της¹.

Στους ιστούς του στόματος το ινωδολυτικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση των ιστών και σχετίζεται με φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με το ρόλο του ινωδολυτικού συστήματος στην φυσιολογία του στόματος, καθώς και στην παθοφυσιολογία διάφορων νοσημάτων της στοματικής κοιλότητας.



Ινωδολυτικό σύστημα του στόματος σε φυσιολογικές συνθήκες

A) Σιέλος

Η ινωδολυτική ικανότητα του ανθρώπινου **σύμμεικτου σιέλου** (περιλαμβάνει σάλιο από τους μείζονες και ελάσσονες σιελογόνους αδένες, επιθηλιακά κύτταρα του στόματος και μικροοργανισμούς) έχει επισημανθεί από το 1955 και παρατηρήθηκε ότι είναι υψηλότερη απ' ό,τι στο αίμα⁶. Αποδίδεται κυρίως στα στοματικά επιθηλιακά κύτταρα που αυτό περιέχει, τα οποία σε φυσιολογικές συνθήκες εκκρίνουν μόρια ενεργοποιητών πλασμινογόνου, καθώς και των αναστολέων τους⁷. Το είδος του ενεργοποιητή που παράγουν είναι το tPA^{5,7}, ενώ όσον αφορά το είδος του αναστολέα οι απόψεις δίστανται μεταξύ PAI-1 και PAI-2, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται σε κάθε έρευνα^{8,9,10}. Η βιολογική σημασία της παρουσίας αυτών των μορίων στον σύμμεικτο σιέλο σε φυσιολογικές καταστάσεις δεν έχει εξακριβωθεί, αλλά πιθανόν να εμπλέκεται με τον αιμοστατικό μηχανισμό σε τραύματα της στοματικής κοιλότητας. Το πλασμινογόνο απουσιάζει από τον σύμμεικτο σιέλο, ωστόσο όταν προστεθεί σ' αυτόν μπορεί να ενεργοποιηθεί σε πλασμίνη και να αποδομήσει το πλέγμα ινικής¹⁰. Έχει παρατηρηθεί ότι η ινωδολυτική ικανότητα του σύμμεικτου σιέλου επηρεάζεται από αρκετές φυσιολογικές διακυμάνσεις (π.χ. ηλικία, φύλο, διάφορες στιγμές μέσα στην ημέρα) που συμβαίνουν στον ανθρώπινο οργανισμό¹¹. Αυτές οι αλλαγές αποδίδονται σε περιβαλλοντικούς (π.χ. κλωρίδα στόματος) και ενδογενείς παράγοντες (π.χ. ορμόνες). Η κλινική σημασία μέτρησης του βαθμού της ινωδολυτικής ικανότητας δεν έχει διευκρινιστεί¹¹.

Το σάλιο της **παρωτίδας** και του **υπογνάθιου** αδένου εμφανίζουν ασθενέστερη ινωδολυτική ικανότητα σε σχέση με τον σύμμεικτο σιέλο, διότι τα επιθηλιακά κύτταρα απουσιάζουν απ' αυτό^{12,13}. Το σάλιο της παρωτίδας σε φυσιολογικές καταστάσεις εκφράζει τον ενεργοποιητή tPA και τον αναστολέα PAI-1, που προέρχονται από τα εκκριτικά της κύτταρα^{10,14}. Η υψηλή συγγένεια σύνδεσης του ενεργοποιητή tPA με την ινική τον καθιστά σημαντικό στο να διατηρεί τους εκφορητικούς πόρους της παρωτίδας ελεύθερους από τοπικές εναποθέσεις ινικής^{12,15}, ενώ ο αναστολέας PAI-1 αναστέλλει σε μεγάλο βαθμό το tPA, χωρίς όμως να είναι γνωστή η βιολογική σημασία αυτής της ενέργειας¹⁶. Το σάλιο του υπογνάθιου βρέθηκε να εκφράζει σε πολύ μικρότερο βαθμό ή και καθόλου μόρια ενεργοποιητή tPA^{7,15} και των αναστολέων⁸, με άγνωστο ωστόσο ρόλο.

B) Ουλοδοντική σχισμή

Η πιθανότητα παρουσίας ενός ενεργού ινωδολυτικού συστήματος στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής εξετάστηκε όταν άρχισε να εικάζεται ότι αυτό θα μπορούσε να εμπλέκεται στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου¹⁷. Πράγματι, οι παράγοντες του ινωδολυτικού συστήματος εντοπίστηκαν σε μεγάλες ποσότητες στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής υγιών ούλων και η πιθανότητα προέλευσής τους από το πλάσμα ή από το σάλιο αποκλείστηκε, καθώς οι συγκεντρώσεις τους σ' αυτά είναι πολύ πιο μικρές σε σχέση με το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής^{18,19,20,21}. Επομένως παράγονται τοπικά και κύρια πηγή προέλευσής τους είναι το **επιθήλιο των ούλων**^{22,23}. Οι ινοβλάστες έχουν την ικανότητα να εκφράζουν τα μόρια tPA, uPA, PAI-1, PAI-2²⁴, αλλά επειδή το tPA και PAI-2 βρέθηκαν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις θεωρούνται οι κύριοι συμμετέχοντες στην ενεργοποίηση του πλασμινογόνου στην περιοχή αυτή^{18,19,25}. Σε υγιή ούλα, το tPA εντοπίστηκε σε εξωτερικά στρώματα του καταδύμενου και προσπεφυκώτος επιθηλίου αλλά όχι στον συνδετικό ιστό. Το PAI-2 εντοπίστηκε στις ίδιες θέσεις με το tPA αλλά και στον συνδετικό ιστό και πιθανόν να συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του φραγμού του περιοδοντικού επιθηλίου^{26,27}.

Μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία του ενεργοποιητή της ινωδολύσης στο επιθήλιο του στόματος σχετίζεται με τον **βαθμό κερατινοποίησής** του - όσο λιγότερο κερατινοποιημένο είναι το επιθήλιο τόσο πιο ενεργό είναι. Συγκεκριμένα, το παρακερατινοποιημένο επιθήλιο της ραχιαίας επιφάνειας της γλώσσας και το μη κερατινοποιημένο επιθήλιο της κάτω επιφάνειας της γλώσσας, των παρειών και της ουλοδοντικής σχισμής, εμφάνισαν ινωδολυτική ικανότητα. Αντιθέτως, το πλήρως κερατινοποιημένο επιθήλιο των ούλων δεν εμφάνισε²³.

Γ) Οστό

Έχει διαπιστωθεί από μελέτες του παρελθόντος ότι το φυσιολογικό φατνιακό οστό έχει ινωδολυτική ικανότητα που εντοπίζεται στον μυελό και προέρχεται από τις **οστεοβλάστες** και από τα **ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων**²⁸. Οι οστεοβλάστες παράγουν σταθερούς ενεργοποιητές που παραμένουν στην περιοχή απελευθέρωσής τους και προκαλούν τοπική ινωδολύση, ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν πηγή ασταθών ενεργοποιητών που διαχέονται στην κυκλοφορία του αίματος²⁹. Στο φυσιολογικό φατνιακό οστό εντοπίζονται σταθεροί και ασταθείς ενεργοποιητές, αλλά όχι ελεύθερη πλασμίνη³⁰ και η ποσότητά τους δε βρέθηκε να αλλάζει στις διάφορες περιοχές της γνάθου, πρόσθια ή οπίσθια²⁸. Ο μοναδικός ρυθμιστής της ινωδολύσης στο φατνιακό οστό είναι

ο ενεργοποιητής tPA που προέρχεται από την υψηλή αγγείωση του φατνιακού οστού³¹.

Και οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες εκφράζουν τα συστατικά του ινωδολυτικού συστήματος, κάτι που δείχνει ότι το ινωδολυτικό σύστημα εμπλέκεται στην **αναδιαμόρφωση του οστού** (bone remodelling) και συνδέεται κυρίως με την απορρόφησή του. Η πλασμίνη ενεργοποιώντας τους παράγοντες TGF-β και IGF-1 διεγείρει τον πολλαπλασιασμό οστεοβλαστών και οδηγεί στο σχηματισμό οστού. Σε απουσία πλασμινογόνου μειώνεται η έκφραση του αναστολέα παραγωγής οστεοκλαστών (osteoprotegerin) καταλήγοντας σε μειωμένο πολλαπλασιασμό οστεοβλαστών³². Οι αναστολείς πλασμίνης (α2-antiplasmin, aprotinin) παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του οστού, διότι εμπλέκονται στη μετανάστευση οστεοκλαστών σε θέσεις οστικής απορρόφησης και στην αποδόμηση κολλαγόνου τύπου 1 από οστεοβλάστες³³.

Ο ρόλος του ινωδολυτικού συστήματος στην παθολογία του στόματος

A) Περιοδοντίτιδα

Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ινωδόλυσης στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής και της φλεγμονώδους αντίδρασης των ούλων που οφείλεται στην μικροβιακή πλάκα²². Σε κατάσταση φλεγμονής των ούλων, όπως ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα **τα επίπεδα tPA και PAI-2 είναι σημαντικά υψηλότερα τοπικά** σε σχέση με τα υγιή ούλα^{18,21,25}. Αυτό συμβαίνει επειδή στους φλεγμίνοντες ουλικούς ιστούς τα μακροφάγα αυξάνονται σε αριθμό και ενεργοποιούν τους παράγοντες PAI-2, tPA. Παράλληλα, η αύξηση μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) διεγείρει τους ινοβλάστες των ούλων να παράγουν αυτά τα μόρια¹⁸. Στην περιοδοντική νόσο, τα επίπεδα tPA στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής, είναι σημαντικά υψηλότερα ανεξάρτητα από τον τύπο της (επιθετική ή χρόνια) σε σχέση με υγιή ούλα, ενώ τα επίπεδα του PAI-2, αν και βρέθηκαν να αυξάνονται με τη νόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική³⁴. Αυτό ίσως δείχνει ότι το PAI-2 μειώνεται ενώ το tPA αυξάνεται με την πρόοδο της νόσου. Η αύξηση του tPA στους φλεγμίνοντες ιστούς των ούλων ίσως οδηγεί σε εκτεταμένη καταστροφή του συνδετικού ιστού των ούλων που συμβαίνει στα προχωρημένα στάδια της περιοδοντικής νόσου³⁵. Συνεπώς, η αναλογία **tPA/PAI-2** είναι υψηλότερη σε περιοδοντικούς ασθενείς σε σχέση με υγιείς. Επίσης διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του tPA και PAI-2 στο υγρό της ουλοδοντικής

σχισμής και των κλινικών παραμέτρων (κλινικά μετρούμενο βάθος θυλάκου, κλινικά μετρούμενη απώλεια πρόσφυσης), αλλά και της σοβαρότητας της περιοδοντικής νόσου²¹.

Η πιθανή συμμετοχή αυτών των μορίων στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών θα μπορούσε να οδηγήσει στη χρήση των επιπέδων τους στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής ως **δείκτες** για την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας^{21,36}. Ως δείκτης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και τα επίπεδα της α2-macroglobulin (α2-M), τα οποία αυξάνονται στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής κατά τη φλεγμονή³⁷. Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί πολυμορφισμοί στα γονίδια των ενεργοποιητών και αναστολέων που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου. Συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός BamHI στο γονίδιο του uPA και ο πολυμορφισμός HindIII στο γονίδιο του PAI-1 έχουν συσχετιστεί με απώλεια φατνιακού οστού στη χρόνια περιοδοντική νόσο ενηλίκων και γι' αυτό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες της κληρονομικότητας της οστικής απώλειας που αφορά την περιοδοντική νόσο³⁸.

Η **άμεση εμπλοκή του πλασμινογόνου στην υγεία των περιοδοντικών ιστών** είναι εμφανής σε περιπτώσεις όπου η έλλειψη πλασμινογόνου, λόγω μετάλλαξης, οδηγεί σε βαριά περιοδοντική νόσο (ligneous gingivitis/periodontitis) σε ανθρώπους με "κατάρρευση" του περιοδοντίου. Έρευνα σε μύες έδειξε επίσης ότι η έλλειψη πλασμινογόνου οδηγεί σε περιοδοντική νόσο, όμοια με την ανθρώπινη, η οποία θεραπεύεται με την ενδοφλέβια έγχυση πλασμινογόνου. Επομένως το πλασμινογόνο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά για τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας, απομακρύνοντας την επίμονη φλεγμονή και διεγείροντας την αναγέννηση του φατνιακού οστού³².

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το **κάπνισμα** ασκεί επιβλαβή δράση στους περιοδοντικούς ιστούς δεν είναι σαφής αλλά πιθανόν να σχετίζονται με το ινωδολυτικό σύστημα. Οι συγκεντρώσεις του PAI-2, βρίσκονται μειωμένες σε καπνιστές με υγιή ούλα σε σχέση με μη καπνιστές με υγιή ούλα, αλλά διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη δε βρέθηκε σε φλεγμονή. Αυτό ίσως αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα στους καπνιστές για αυξημένη καταστροφή ιστών κατά τα αρχικά στάδια της περιοδοντικής νόσου. Επιπλέον η αναλογία uPA/PAI-1 και tPA/PAI-1 βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στο υγρό ουλοδοντικής σχισμής καπνιστών με περιοδοντίτιδα σε σχέση με καπνιστές με υγιή ούλα, ενώ η αναλογία tPA/PAI-2 βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στους πρώτους, που δείχνει μία πιθανή ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε καπνιστές με περιοδοντική νόσο³⁹.

Τα μικρόβια του στόματος θα μπορούσαν επίσης να συμμετέχουν στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών μέσω της ινωδολυτικής τους ικανότητας. Κάτι τέτοιο πιθανόν να εξηγείται από το γεγονός ότι το πλέγμα ινικής αποτελεί φραγμό στην είσοδο των μικροβίων σε τραύματα του στόματος, και επομένως η διάλυσή του από τα αναερόβια μικρόβια θα μπορούσε να συνδέεται με παθολογικές καταστάσεις και λοιμώξεις⁴⁰. Ένας μηχανισμός που έχει περιγραφεί αφορά τη σύνδεση του πλασμινογόνου με φιλικά ή παθογόνα βακτήρια (*S.mutans*, *S.pyogenes*) του στόματος και την ενεργοποίησή του σε πλασμίνη από ενεργοποιητές του ξενιστή ή βακτηριακές ουσίες (π.χ. στρεπτοκινάση από τους στρεπτοκόκκους). Η σύνδεση των βακτηρίων του στόματος με το πλασμινογόνο θεωρείται ότι αυξάνει την τοξικότητά τους για τρεις κυρίως λόγους. Α. Η πλασμίνη που παράγεται στην επιφάνεια του βακτηρίου καταστρέφει τον συνδετικό ιστό και διευκολύνει την διασπορά του στους ιστούς. Β. Η βακτηριακή πλασμίνη αποδομεί το πλέγμα ινικής που σχηματίζεται στα αρχικά στάδια φλεγμονής γύρω από το βακτήριο προκειμένου να το εγκλωβίσει, συμβάλλοντας στη μεγένθυση της πρωταρχικής βλάβης και στην εξάπλωσή του σε απομακρυσμένες θέσεις. Γ. Επειδή το πλασμινογόνο είναι πρωτεΐνη του ξενιστή, τα βακτήρια που συνδέονται σ' αυτό ίσως θεωρηθούν ότι είναι κι αυτά μέρος του ανθρώπινου οργανισμού κι έτσι προστατεύονται από τις αναστολικές αντιδράσεις του ξενιστή. Επομένως, η σύνδεση του πλασμινογόνου από βακτήρια της πλάκας μπορεί να συμβάλει εν μέρει στην παθογένεια της ουλίτιδας και στην εξέλιξη της περιοδοντίτιδας, καθώς προάγει την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών. Ωστόσο, η σύνδεση αυτή δε σχετίζεται πάντα με τοξικότητα. Το γεγονός ότι στελέχη της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν και να ενεργοποιούν το πλασμινογόνο στην επιφάνειά τους δείχνει ότι γι' αυτά τα βακτήρια η σύνδεση αυτή δεν είναι απαραίτητα παράγοντας τοξικότητας αλλά λειτουργεί ως μηχανισμός επιβίωσης⁴¹.

Ένας άλλος μηχανισμός αφορά την αλλαγή των συστατικών του ινωδολυτικού συστήματος του οργανισμού από τα βακτήρια. Γενικά, τα βακτηριακά προϊόντα διεγείρουν τα μακροφάγα να ελευθερώνουν ιντερλευκίνη-1 που διεγείρει τα κύτταρα των ούλων να παράγουν ενεργοποιητές πλασμινογόνου, κάτι που δείχνει πως οι μηχανισμοί άμυνας συνδέονται με την καταστροφή των μαλακών ιστών κατά την νόσο του περιοδοντίου⁴². Διαφορετικά παθογόνα έχουν διαφορετικούς ρυθμιστικούς ρόλους στο ινωδολυτικό σύστημα, όπως περιγράφεται στα παρακάτω παραδείγματα. Ο λιποπολυσακχαρίτης του *P.gingivalis* αυξάνει την έκφραση των uPA, uPAI στις

ινοβλάστες των ούλων και απενεργοποιεί τους αναστολείς πλασμίνης, a2-AP, a2-M^{32,43}. Ο λιποπολυσακχαρίτης του *A.actinomycetemcomitans* και *F.nucleatum* διεγείρει την έκφραση του tPA, PAI-2 στις ινοβλάστες των ούλων^{32,43}. Το περιοδοντοπαθογόνο *P. intermedia* βρέθηκε να αυξάνει την έκφραση tPA και PAI-2 στα κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου αλλά δεν έχει επίδραση στην έκφραση του uPA και PAI-1. Η αναλογία tPA προς PAI-2 ωστόσο δεν αλλάζει, κάτι που δείχνει έναν αντισταθμιστικό ρυθμιστικό μηχανισμό στα κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου που διατηρεί την περιοδοντική ομοιοστάση. Ενεργοποιώντας το ινωδολυτικό σύστημα το βακτήριο ίσως συμμετέχει στην αποδόμηση των περιοδοντικών ιστών στη χρόνια περιοδοντίτιδα⁴³.

Β) Περιεμφυτευματίτιδα

Τα συστατικά του υγρού της περιεμφυτευματικής σχισμής αντικατοπτρίζουν την κατάσταση αυτού σε υγεία και νόσο. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι οι παράγοντες του ινωδολυτικού συστήματος στο υγρό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας από την περιεμφυτευματίτιδα⁴⁴. Σε ήπια φλεγμονή (περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα) παρατηρείται αύξηση των επιπέδων tPA, PAI-2 στο υγρό της περιεμφυτευματικής σχισμής⁴⁴, επιτρέποντας την απομάκρυνση της φλεγμονής και την επούλωση⁴⁵. Σε σοβαρή φλεγμονή (περιεμφυτευματίτιδα) παρατηρείται μείωση των επιπέδων tPA, PAI-2 στο υγρό της περιεμφυτευματικής σχισμής⁴⁴, που οδηγεί σε μειωμένη επούλωση και παρατεταμένη διάρκεια φλεγμονής⁴⁵. Επιπλέον η φλεγμονή των ιστών σε συνδυασμό με τα χαμηλότερα επίπεδα tPA αποτελεί ένδειξη για απώλεια οστικής στήριξης⁴⁵.

Επειδή η χρήση δεικτών ως διαγνωστικό μέσο προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα όπως η επαναληψιμότητα και η μη επεμβατική προς τους ιστούς φύση τους, διάφορα μόρια του ινωδολυτικού συστήματος και άλλα ένζυμα έχουν μελετηθεί στο υγρό της περιεμφυτευματικής σχισμής ώστε να χρησιμοποιηθούν γι' αυτό τον σκοπό⁴⁶. Για παράδειγμα, οι Lachmam et al.⁴⁷, μελετώντας τα επίπεδα PAI-2 στο υγρό, βρήκαν αυξημένα επίπεδα του αναστολέα στην περιεμφυτευματίτιδα σε σχέση με υγιή εμφυτεύματα, ενώ οι Plagnat et al.⁴⁸, μελετώντας τα επίπεδα της a2-macroglobulin στο υγρό, βρήκαν ότι αυτά ήταν υψηλότερα στο υγρό γύρω από τα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα σε σχέση με υγιή εμφυτεύματα.

Γ) Ξηρό φατνίο

Η πρώιμη αποδόμηση του πλέγματος ινικής στο μετεξλεκτικό φατνίο λόγω υπερिनωδύλωσης στερεί από τα κύτταρα φλεγμονής αυτό το προσωρινό υπόστρωμα που εί-

να απαραίτητο για την οργάνωση του κοκκιώδους ιστού με αποτέλεσμα την διαταραχή της επούλωσης και την εμφάνιση ξηρού φατνίου⁴⁹. Ο βαθμός της ινωδόλυσης στο ξηρό φατνίο σχετίζεται με το στάδιο αυτής της παθολογικής κατάστασης. Η ινωδόλυση αυξάνεται απότομα τις πρώτες μέρες μέχρι να φτάσει στο μέγιστο λίγο πριν το πέρας της νόσου και μετά το πέρας μειώνεται φθάνοντας στα αρχικά της επίπεδα. Επιπλέον, η ένταση της ινωδόλυσης είναι ανάλογη της έντασης του πόνου και του κλινικού σταδίου της νόσου⁵⁰. Το γεγονός ότι το ξηρό φατνίο προκαλείται μετά τη 2^η μέρα της εξαγωγής (είναι απίθανο να συμβεί πριν την 1^η μετεγχειρητική μέρα) εξηγείται από το γεγονός ότι ο θρόμβος περιέχει αντιπλασμίνη η οποία πρέπει να έχει 'εξαντληθεί' από την πλασμίνη πριν να συμβεί η διάλυσή του^{50,51}. Πέρα απ'το ξηρό φατνίο αυξημένη ινωδόλυση παρατηρείται σε όλες τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, αλλά μόνο στο ξηρό φατνίο φθάνει σε τόσο υψηλά επίπεδα που να προκαλεί την πρόωρη διάλυση του θρόμβου⁵⁰.

Διαφορές βρέθηκαν στους παράγοντες του ινωδολυτικού συστήματος μεταξύ φυσιολογικού φατνιακού οστού και φατνιακού οστού με ξηρό φατνίο. Στο φατνιακό οστό με ξηρό φατνίο εντοπίζονται σταθεροί ενεργοποιητές ιστών αλλά όχι ασταθείς, καθώς και ελεύθερη πλασμίνη. Αντιθέτως, στο φυσιολογικό φατνιακό οστό εντοπίζονται σταθεροί και ασταθείς ενεργοποιητές ιστών αλλά όχι ελεύθερη πλασμίνη^{30,52}. Η παρουσία **μόνο σταθερών** ενεργοποιητών στο οστό με ξηρό φατνίο ίσως εξηγεί την αυξημένη τοπική ινωδόλυση σ'αυτό⁵⁰. Η πλασμίνη στο ξηρό φατνίο δεν παράγεται από το ίδιο το οστό αλλά ενεργοποιείται από τις αυξημένες ποσότητες ενεργοποιητών, λόγω φλεγμονής του μυελού³⁰. Έχει φανεί ότι τα συστατικά του ινωδολυτικού συστήματος που σχετίζονται με την αυξημένη ινωδόλυση που παρατηρείται στο ξηρό φατνίο είναι το **uPA** και **PAI-1**, τα οποία εκφράζονται και τα δύο σε μεγάλες ποσότητες στους ιστούς του μετεξακτικού φατνίου⁴⁹.

Πιθανός **παθογενετικός μηχανισμός** ανάπτυξης ξηρού φατνίου: Το ξηρό φατνίο θεωρείται μία πολυπαράγοντικής αιτιολογίας κατάσταση. Θραύσματα οστού ή ρίζας που παραμένουν μέσα στο φατνίο, τραύμα μαλακών ιστών ή οστού και η παρουσία πολλών μικροβίων στο τραύμα είναι μερικοί από τους παράγοντες που κοινό χαρακτηριστικό τους είναι να διεγείρουν τα αμυντικά κύτταρα (μονοκύτταρα/μακροφάγα) του ασθενή. Μετά τη διέγερση, αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν πολλές κυτοκίνες (ιντερλευκίνη IL-1, παράγοντας TNFα) οι οποίες αυξάνουν την παραγωγή του uPA και PAI-1. Το ενεργοποιημένο από το uPA πλασμινογόνο προκαλεί διάλυση του θρόμβου. Ο αναστολέας PAI-1 ανταγωνίζεται με την βιτρονεκτίνη (VN) για σύνδεση με τον υποδοχέα uPAR

και εμποδίζει την αλληλεπίδραση του uPAR με την VN. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αποτρέπεται η προσκόλληση μακροφάγων στο προσωρινό υπόστρωμα νικής και συνεπώς να εμποδίζεται η ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού. Το PAI-1 όμως, ως αναστολέας της ινωδόλυσης θα μπορούσε την ίδια στιγμή και να προάγει την προσκόλληση των μακροφάγων, διότι βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στο ξηρό φατνίο. Κάτι τέτοιο ωστόσο, δε βρέθηκε να ισχύει. Η ταυτόχρονη αύξηση uPA και PAI-1 που φαίνεται αντιφατική εξηγείται από το γεγονός ότι το περιβάλλον επούλωσης είναι πλούσιο σε μονοκύτταρα και μακροφάγα που εκφράζουν τον υποδοχέα uPAR, με αποτέλεσμα η αλληλεπίδραση του PAI-1 με τον uPAR να υπερσχύει έναντι της αλληλεπίδρασής του με το uPA. Το PAI-1 αν και δεν μπορεί να μπλοκάρει την υπερνωδόλυση, ίσως θεωρείται ένας επιπλέον τοπικός δείκτης της κατάστασης⁴⁹. Επιπλέον, στο επιθήλιο των ούλων γύρω από το μετεξακτικό φατνίο σε περίπτωση ξηρού φατνίου παρατηρείται χαμηλή έκφραση των uPA, tPA, uPAR και μέτρια αύξηση του PAI-1, σε σχέση με τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα. Αυτό δείχνει μείωση των μεταναστευτικών ιδιοτήτων των επιθηλιακών κυττάρων του καλυπτικού επιθηλίου, των οποίων η καθυστερημένη μετανάστευση στην επιφάνεια του τραύματος επιβραδύνει την επούλωση στο ξηρό φατνίο⁴⁹. Ο Birn αποδίδει τον πόνο στην παρουσία πολυπεπτιδίων κινίνης (kinin) στο φατνίο, κι επειδή η πλασμίνη εμπλέκεται στη μετατροπή της καλλικρεΐνης (kallikrein) σε κινίνη (kinin) στο μυελό των οστών, θεωρήθηκε ότι η πλασμίνη είναι υπεύθυνη για τα δύο πιο βασικά χαρακτηριστικά του ξηρού φατνίου, δηλαδή τον πόνο και τη διάλυση του θρόμβου^{51,53}).

Οι **πηγές ινωδόλυσης** στο ξηρό φατνίο σύμφωνα με τον Patrick J. Vezeau⁵⁴ είναι:

- Ινωδόλυση που ρυθμίζεται από το πλασμινογόνο το οποίο ενεργοποιείται από φυσιολογικούς ενεργοποιητές των ιστών που ελευθερώνονται τοπικά από το τραύμα και από μη φυσιολογικούς ενεργοποιητές και από βακτήρια του στόματος που εισέρχονται στο τραύμα.
- Ινωδόλυση που δεν ρυθμίζεται από το πλασμινογόνο, αλλά από ουσίες βακτηρίων
- Ινωδόλυση που είτε ρυθμίζεται από λευκοκύτταρα είτε όχι και σχετίζεται με τα λευκοκύτταρα, λόγω τοπικής φλεγμονώδους απόκρισης

Κατάσταση όμοια με το ξηρό φατνίο μπορεί να συμβεί και μετά από αφαίρεση εμφυτεύματος, γ'αυτό και προτείνεται η λήψη προληπτικών μέτρων και η αποφυγή άμεσης τοποθέτησης νέου εμφυτεύματος όπου υπάρχει πιθανότητα να έχει συμβεί ξηρό φατνίο μετά την αφαίρεση του προηγούμενου εμφυτεύματος⁵⁵.

Δ) Οστεονέκρωση

Η οστεονέκρωση των γνάθων σχετίζεται με μακροχρόνια νέκρωση του σπογγώδους οστού που εμφανίζει μειωμένες αναγεννητικές ικανότητες και προκαλεί χρόνιο πόνο στο πρόσωπο, όμοιο με νευραλγία⁵⁶. Στην πλειοψηφία των ασθενών με οστεονέκρωση γνάθου βρέθηκε θρομβοφιλία (αυξημένη τάση για ενδοαγγειακή θρόμβωση) και υποϊνωδύλωση (μειωμένη ικανότητα για λύση θρόμβου). Αυτές οι δύο καταστάσεις προκαλούν απόφραξη των φλεβών του μυελού του οστού από θρόμβους ινικής οδηγώντας σε φλεβική υπέρταση μέσα στο σπογγώδες οστό και αυξημένη ενδομυελική πίεση. Όταν τελικά συμβεί ισχαιμία, η κυτταρική υποξία πιθανόν να οδηγήσει σε θάνατο των κυττάρων του οστού και του μυελού^{56,57}. Η θρομβοφιλία και υποϊνωδύλωση που εμφανίζονται στην οστεονέκρωση σχετίζονται με **μείωση των επιπέδων tPA και αύξηση των επιπέδων PAI**, καταλήγοντας σε υποϊνωδύλωση^{56,57}.

Ε) Κύστεις

Οι οδοντογενείς κύστεις αποτελούν το 90% των κύστεων των γνάθων και από αυτές, το 75% αποτελούν οι περιακρορριζικές κύστεις φλεγμονώδους αιτιολογίας⁵⁸. Η **ινωδύλωση βρέθηκε πιο έντονη στις οδοντογενείς κύστεις** σε σχέση με τον φυσιολογικό βλεννογόνο του στόματος. Επειδή το tPA παίζει σημαντικό ρόλο στην τοπική αιμόσταση και επούλωση, η υψηλή ινωδύλωση που εμφανίζουν οι κύστεις ίσως εξηγεί την πρόκληση αιματώματος που παρατηρείται πολλές φορές μετά από την αφαίρεσή τους⁵⁹.

Στις **περιακρορριζικές κύστεις**, που οφείλονται σε φλεγμονή των περιακρορριζικών ιστών λόγω βακτηριακής μόλυνσης και νέκρωσης του πολφού, παρατηρήθηκε έκφραση του tPA και του PAI-1⁶⁰. Η έκφραση του tPA στην περιακρορριζική κύστη γίνεται στα επιθηλιακά κύτταρα και προκαλείται είτε άμεσα από βακτήρια του νεκρωτικού πολφού ή έμμεσα από φλεγμονώδη κυτοκίνες που παράγονται από κύτταρα της περιοχής. Το PAI-1 εκφράζεται κυρίως σε ινοβλάστες. Και τα δύο βρέθηκε ότι αυξάνονται ανάλογα με τον βαθμό της φλεγμονής στις περιακρορριζικές κύστεις⁶⁰. Ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο επεκτείνεται η κύστη in vivo ίσως οφείλεται στην ενεργοποίηση του tPA. Η αύξηση του PAI-1 ίσως αποτελεί φυσιολογική αντίδραση στην αυξημένη παραγωγή του ενεργοποιητή tPA. Υπάρχει ισοροπία στην έκφραση των συστατικών του ινωδολυτικού συστήματος ώστε να διατηρείται η ομοιόσταση των ιστών, κάτι που εξηγεί μερικώς τον σχετικά αργό ρυθμό αύξησης της περιακρορριζικής κύστης⁶⁰. Το υγρό στις φλεγμονώδεις περιακρορριζικές κύστεις εμφανίζει μεγάλη ικανότητα

ενεργοποίησης του πλασμονογόνου, ανάλογη με τον βαθμό της φλεγμονής, που αποδίδεται στο uPA⁶¹.

Η **οδοντοφόρα κύστη** αποτελεί μια αναπτυξιακής αιτιολογίας οδοντογενή κύστη, δεύτερη σε συχνότητα μετά τις περιακρορριζικές. Εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά έκφρασης του uPA και υψηλότερα του PAI-1 σε σχέση με την περιακρορριζική κύστη. Η ικανότητα των οδοντοφόρων κύστεων να μεγενθύνονται και να επεκτείνονται μέσα στο οστό και στους ιστούς των ούλων ίσως σχετίζεται με το ινωδολυτικό σύστημα του οποίου τα πρωτεολυτικά ένζυμα αποδομούν τα ανατομικά εμπόδια γύρω από την κύστη. Οι αναστολές πρωτεασών και οι αλληλεπιδράσεις uPA/uPA_r θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του μεγέθους και των δύο ειδών κύστεων⁶¹.

ΣΤ) Καρκίνος στόματος

Το ινωδολυτικό σύστημα συμμετέχει σε πολλά στάδια των καρκινικών μεταστάσεων καθώς παίζει σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση του εξωκυττάρου υποστρώματος άμεσα και έμμεσα (ενεργοποιώντας μεταλλοπρωτεϊνάσες), στην ογκογένεση, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην κυτταρική μετανάστευση, στην κυτταρική προσκόλληση και στην αγγειογένεση⁶². Αν και έρευνες του παρελθόντος έδειχναν ότι τα κακοήγη επιθηλιακά κύτταρα στοματικού καρκινώματος δεν έχουν καθόλου την ικανότητα να ενεργοποιούν πλασμινογόνο και η χαμηλή ινωδολυτική ικανότητά του προέρχονταν μόνο από τα αγγεία του⁶³, αυτό δεν φάνηκε να αποτελεί εύρημα των νεότερων ερευνών.

Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με **ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα**, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ELISA, βρέθηκαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις των μορίων uPA, uPA_r, PAI-1, PAI-2 στον καρκινικό ιστό σε σχέση με τον υγιή ιστό του στόματος⁶². Από τους ενεργοποιητές, το uPA, βρέθηκε κυρίαρχο στον καρκινικό ιστό του στόματος, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην έκφραση του tPA μεταξύ καρκινικού και φυσιολογικού επιθηλίου⁶⁴.

Ο **μηχανισμός διήθησης** και λεμφαδενικής μετάστασης του καρκινώματος πιθανόν να ξεκινάει από τη σύνδεση uPA με τον υποδοχέα uPA_r των διηθητικών κυττάρων, που οδηγεί σε ενεργοποίηση της πλασμίνης. Η πλασμίνη αποδομεί μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες του εξωκυττάρου υποστρώματος και ενεργοποιεί μεταλλοπρωτεϊνάσες^{65,66}. Η αναστολή του uPA από τους αναστολές PAIs είναι σημαντική για την αναχαίτιση της διήθησης και της μετάστασης στον καρκίνο του στόματος. In vitro, οι αναστολές PAI-1 και PAI-2 έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τη δράση του uPA και την διήθηση των καρκινικών κυττάρων, αλλά η σημασία τους στη διήθηση και τη μετάσταση in vivo παραμένει αδιευκρίνιστη. Το PAI-2

είναι πιο αποτελεσματικό από το PAI-1 στη ρύθμιση της δράσης του uPA που σχετίζεται με την μετάσταση των καρκινικών κυττάρων⁶⁷.

Επειδή το σύστημα uPA-uPAg εμπλέκεται στην εξέλιξη και μετάσταση του όγκου απαιτείται περισσότερη έρευνα για το ενδεχόμενο χρήσης του ως προγνωστικό δείκτη και ως θεραπευτικό στόχο στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Ευρήματα μελετών δείχνουν ότι η έκφραση του uPA σχετίζεται με την κακοήθεια των νεοπλασμάτων και είναι παρόν σε όλα τα στάδια του καρκίνου, οπότε θα μπορούσε να είναι δείκτης για την πρόβλεψη φτωχής πρόγνωσης του καρκίνου⁶⁸. Τα αυξημένα επίπεδα uPAg συνδέονται με την εξάπλωση και διήθηση των καρκινικών κυττάρων⁶⁹ και η έκφρασή του σχετίζεται με χαμηλό προσδόκιμο ζωής⁷⁰. Η συμπεριφορά του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος δεν αξιολογείται μόνο από τα επίπεδα του uPAg αλλά και από την ισορροπία μεταξύ του ακέραου uPAg και των θραυσμάτων uPAg(II-III) που βρίσκονται στα καρκινικά κύτταρα⁷¹. Ο παράγοντας TGF-β1 που ρυθμίζει την έκφραση του PAI-1 βρίσκεται αυξημένος πέρα από το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και στην προκαρκινική λευκοπλακία. Αυξάνοντας την έκφραση του PAI-1, ο TGF-β1 μειώνει τη διάσπαση του uPAg και αυξάνει το ακέραιο uPAg⁷¹.

Η υποβλεννογόνια ίνωση του στόματος θεωρείται προκαρκινική κατάσταση που συνδέεται με υπερβολική εναπόθεση ινικής στους ιστούς. Με τη μέθοδο ELISA παρατηρήθηκε ότι και το tPA και το PAI-1 είναι αυξημένα στην υποβλεννογόνια ίνωση σε σχέση με τους φυσιολογικούς ινοβλάστες του στόματος. Η αναλογία PAI-1/tPA βρέθηκε πολύ αυξημένη στην υποβλεννογόνια ίνωση, δείχνοντας μία ανισορροπία μεταξύ έντονης σύνθεσης του εξωκυττάρου υποστρώματος και μειωμένης αποδόμησης πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού, που τελικά οδηγεί σε ανεξέλεγκτη αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάρου υποστρώματος στον συνδετικό ιστό⁷².

Ινωδύλωση σε σάλιο και αίμα στις ενδοστοματικές χειρουργικές επεμβάσεις

A) Η επίδραση της ινωδολυτικής δραστηριότητας του αίματος στο σάλιο

Η ινωδύλωση στο σάλιο μεταβάλλεται μετά από το χειρουργείο στόματος, καθώς οι αναστολές της που προέρχονται από το αίμα και το εξίδρωμα του ανοικτού τραύματος εισέρχονται στο σάλιο προκαλώντας μείωση της ινωδύλωσης σε αυτό^{73,74,75}.

Στο μετεχειρητικό σάλιο η παρουσία αναστολέων της ινωδύλωσης, που προέρχονται από το αίμα, είναι σημα-

ντική καθώς είναι τα μοναδικά μόρια που ελέγχουν την παραγωγή πλασμίνης αμέσως μετά το χειρουργείο^{73,74}. Ωστόσο, 20 ώρες μετά το χειρουργείο η αναστολή της ινωδύλωσης αρχίζει να μειώνεται επειδή οι ενεργοποιητές PAs έχουν την ικανότητα να προσδένονται ισχυρά στο πλέγμα ινικής ενώ οι αναστολές PAIs όχι⁷⁴.

Κατά την μετεχειρητική περίοδο η υπερίσχυση των ενεργοποιητών PAs στο σάλιο έναντι των αναστολέων, καταλήγει στον σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων πλασμίνης τις πρώτες μετεχειρητικές μέρες τοπικά. Η πλασμίνη συμβάλλει στην αποδόμηση του θρόμβου, κάτι που είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική επούλωση⁷⁴.

B) Η επίδραση της ινωδολυτικής δραστηριότητας του σάλιου στο αίμα

Σε άτομα με διαταραχές πήξης (χαμηλά επίπεδα παράγοντα VII ή IX), ο θρόμβος που σχηματίζεται δεν είναι τόσο σταθερός, συγκριτικά με υγιή άτομα⁷⁶. Όταν το σάλιο εισέλθει στο μετεξάκτικό φατνίο σε ασθενή με διαταραχές πήξης μπορεί να συμβεί πρόωμη αποδόμηση του θρόμβου και μετεχειρητική αιμορραγία. Γι'αυτό τις πρώτες μέρες είναι απαραίτητη η προστασία του από τα συστατικά του σάλιου και την ροή του^{76,77,78}.

Έγκλειση πλασμινογόνου του πλάσματος στον σχηματιζόμενο θρόμβο συμβαίνει πάντοτε λόγω υψηλής συγγένειας του πλασμινογόνου με την ινική. Οι ενεργοποιητές PAs του σάλιου μπορούν να ενεργοποιήσουν το πλασμινογόνο στο θρόμβο του φατνίου και να προκαλέσουν τη διάλυσή του. Άλλη πηγή πρωτεόλυσης στο σάλιο είναι τα μικρόβια που υπάρχουν φυσιολογικά στο στόμα τα οποία είτε παράγουν πρωτεάσες (π.χ. στρεπτοκινάση) που ενεργοποιούν το πλασμινογόνο, είτε σηματοδοτούν την μεταφορά φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή που διαλύουν τον θρόμβο μέσω των πρωτεασών τους⁷⁶.

Μέθοδοι που φαίνεται να μειώνουν τις επιπτώσεις της ινωδύλωσης του σάλιου σ'αυτούς τους ασθενείς είναι η χρήση ακρυλικού νάρθηκα, η χειρουργική τεχνική με βλεννογοπεριόστεο κρημό για επούλωση κατά πρώτο σκοπό και η περιεχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών για μείωση του πληθυσμού των στρεπτοκόκκων που παράγουν στρεπτοκινάση⁷⁶.

Γ) Η επίδραση των ενδοστοματικών χειρουργικών επεμβάσεων στο ινωδολυτικό σύστημα

Σε πρόσφατες έρευνες^{79,80}, φάνηκε ότι συμβαίνουν αλλαγές στους παράγοντες του ινωδολυτικού συστήματος λόγω στρες κατά το χειρουργείο στόματος (αύξηση tPA, PAI-1 πριν το χειρουργείο και μείωση μετά), οι οποίες όμως είναι στα φυσιολογικά πλαίσια. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται μερικώς με μετεχειρητικές επιπλοκές (οί-

δημα, πόνος, αιμάτωμα, ξηρό φατνίο), επηρεάζοντας τη βαρύτητα του κλινικού αποτελέσματος μετά από τη χειρουργική εξαγωγή. Αυτά τα ευρήματα είναι φυσιολογικά σε ασθενείς με υγιές αιμοστατικό σύστημα. Οι παράμετροι του ινωδολυτικού συστήματος tPA,PAI-1 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ευαίσθητοι δείκτες για την αντίδραση στο χειρουργικό στρες.

Συμπέρασμα

Το ινωδολυτικό σύστημα, όπως αναφέρθηκε, παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις του στόματος και οι λειτουργίες του συνδέονται άμεσα με τον τομέα της οδοντιατρικής. Διαφορετικοί ιστοί του στόματος έχουν την ικανότητα να παράγουν

διαφορετικά είδη ενεργοποιητών και αναστολέων του ινωδολυτικού συστήματος σε διαφορετικές ποσότητες το καθένα, σε υγεία και νόσο. Οι έρευνες πάνω σ' αυτό το θέμα αυξάνονται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Η χρησιμότητα της διερεύνησης των στοιχείων της ινωδολύσης έγκειται στην πιθανότητα χρησιμοποίησής τους ως δείκτες παθολογίας ή ως στόχους θεραπευτικών μέσων για την αντιμετώπιση νοσημάτων του στόματος στο μέλλον. Απαιτούνται ωστόσο περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος όλων των παραγόντων και οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτοί επιδρούν στη φυσιολογία, την παθολογία και την αναγέννηση των ιστών, και να μπορέσουν να εφαρμοστούν για τη κάλυψη των οδοντιατρικών αναγκών.

Βιβλιογραφία

1. Aïšina RB, Mukhametova LI. Structure and functions of plasminogen/plasmin system. *Bioorg Khim* (2014 Nov-Dec) 40(6):642-57.
2. Castellino FJ, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost* (2005 Apr) 93(4):647-54.
3. Collen D, Lijnen HR. Thrombolytic agents. *Thromb Haemost* (2005 Apr) 93(4):627-30.
4. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost* (2005 Apr) 93(4):631-40.
5. Kjaeldgaard A, Kjaeldgaard M. Immunological characterization of plasminogen activators in human mixed saliva. *Acta Physiol Scand* (1986 Mar) 126(3):443-7.
6. Moody GH. The source of plasminogen activator in human saliva. *Arch Oral Biol* (1982) 27(1):33-7.
7. Sindet-Pedersen S, Gram J, Jespersen J. The possible role of oral epithelial cells in tissue-type plasminogen activator-related fibrinolysis in human saliva. *J Dent Res* (1990 Jun) 69(6):1283-6.
8. Haze C, Garfunkel AA, Eldor A, Kadouri A. Inhibition of tissue plasminogen activators and urokinase by human saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1994 Apr) 77(4):356-61.
9. Xi Zhang, Goce Dimeski, Chamindie Punyadeera. Validation of an immunoassay to measure plasminogen-activator inhibitor-1 concentrations in human saliva. *Biochem Med* (2014 Jun) 24(2): 258-265.
10. Virtanen OJ, Sirén V, Multanen J, Färkkilä M, Leivo I, Vaheiri A, et al. Plasminogen activators and their inhibitors in human saliva and salivary gland tissue. *Eur J Oral Sci* (2006 Feb) 114(1):22-6.
11. Majerus P, Dalcette B, Hermans M, Pourtois M, Capel P. Variations in fibrinolytic activity of human whole saliva. *Eur J Oral Sci* (1996 Aug) 104(4 (Pt 1)):341-5.
12. Kjaeldgaard M, Kjaeldgaard A. Immunological characterization of plasminogen activators in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* (1987) 32(12):855-7.
13. Schmid J, Chambers DA. Molecular characterization of plasminogen activator in human supragingival plaque. *Arch Oral Biol* (1989) 34(1):17-21.
14. Kjaeldgaard M, Lagerlöf F, Johansson I, Gaffney PJ, Kjaeldgaard A. Increased release of tissue plasminogen activator and its inhibitor in human parotid saliva upon stimulation. *Acta Physiol Scand* (1992 Jul) 145(3):287-93.
15. Kjaeldgaard A, Kjaeldgaard M, Gaffney P. Presence of a fast-acting specific inhibitor of plasminogen activator in human parotid saliva. *Acta Physiol Scand* (1989 Nov) 137(3):379-83.
16. Kjaeldgaard M, Lagerlöf F, Kjaeldgaard A. Effect of flow rate on tissue plasminogen activator activity in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* (1989) 34(8):621-3.
17. Gustafsson GT, Nilsson IM. Fibrinolytic activity in fluid from gingival crevice. *Proc Soc Exp Biol Med* (1961 Feb) 106:277-80.
18. Kinnby B, Matsson L, Lecander I. The plasminogen-activator system in gingival fluid from adults. An intra-individual study

before and after treatment of gingivitis. *Scand J Dent Res* (1994 Dec) 102(6):334-41.

19. Brown JM, Watanabe K, Cohen RL, Chambers DA. Molecular characterization of plasminogen activators in human gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol* (1995 Sep) 40(9):839-45.

20. Olofsson A, Matsson L, Kinnby B. Plasminogen activating capacity in gingival fluid from deteriorating and stable periodontal pockets. *J Periodontal Res* (2002) 37:60-65.

21. Xiao Y, Bunn CL, Bartold PM. Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2(PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. *J Clin Periodontol* (2000 Mar) 27(3):149-56.

22. Olofsson A, Lindberg P, Lanke J, Matsson L, Kinnby B. Relationship between fibrinolytic activity and gingival inflammatory reaction in young individuals. *J Periodontal Res* (2003 Feb) 38(1):104-8.

23. Southam JC, Moody GH, Kowolik MJ. Fibrinolytic activity of gingival epithelium. *J Periodontal Res* (1981) 16:331-336.

24. Xiao Y, Bunn CL, Bartold PM. Immunohistochemical demonstration of the plasminogen activator system in human gingival tissues and gingival fibroblasts. *J Periodont Res* (1998) 33: 17-26.

25. Kinnby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodontal Res* (1996 May) 31(4):271-7.

26. Wyganowska-Świątkowska M, Surdacka A, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. The plasminogen activation system in periodontal tissue (Review). *Int J Mol Med* (2014 Apr) 33(4):763-8.

27. Lindberg P, Baker MS, Kinnby B. The localization of the relaxed form of plasminogen activator inhibitor type 2 in human gingival tissues. *Histochem Cell Biol* (2001 Nov) 116(5):447-52.

28. Birn H. Fibrinolytic activity of normal alveolar bone. *Acta Odontol Scand* (1971 Jun) 29(2):141-53.

29. Birn H, Myhre-Jensen O. Cellular fibrinolytic activity of human alveolar bone. *Int J Oral Surg* (1972) 1(3):121-5.

30. Birn H. Fibrinolytic activity of alveolar bone in "dry socket". *Acta Odontol Scand* (1972 Mar) 30(1):23-32.

31. Björlin G, Ljungrén H, Astedt B. Plasminogen activators in alveolar bone in man. *Acta Odontol Scand* (1986 Jun) 44(3):173-5.

32. Sulniute R, ed. Cell and Molecular Biology. Plasminogen in periodontitis and wound repair. Umeå: Umeå universitet, 2013:18-33.

33. Tumber A, Papaioannou S, Breckon J, Meikle MC, Reynolds JJ, Hill PA. The effects of serine proteinase inhibitors on bone resorption in vitro. *J Endocrinol* (2003 Sep) 178(3):437-47.

34. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, Kıvrak E, Bozkurt Ş, Yücel AA, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-β in patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res* (2015 Feb) 50(1):44-51.

35. Papadimitriou S, Tsantarliotou M, Makris G, Papaioannou N, Batzios Ch, Kokolis N, et al. A clinical study of plasminogen activator activity in gingival tissue in dogs with gingivitis and periodontitis. *Res Vet Sci* (2006 Apr) 80(2):189-93.

36. AlRowis R, AlMoharib HS, AlMubarak A, Bhaskardoss J, Preetanath RS, Anil S. Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease - part 2. Gingival crevicular fluid. *J Int Oral Health* (2014 Sep) 6(5):126-35.

37. Chhina S, Rathore AS, Juneja S. Alpha-2-Macroglobulin Levels in Gingival Crevicular Fluid Pre- and Post-scaling and Root Plan-

ing with Adjunctive Tetracycline Fibers in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Contemp Dent Pract* (2015 Jun) 16(6):474-8.

38. DeCarlo AA, Grenett H, Park J, Balton W, Cohen J, Hardigan P. Association of gene polymorphisms for plasminogen activators with alveolar bone loss. *J Periodontal Res* (2007 Aug) 42(4):305-10.

39. Buduneli N, Buduneli E, Kardeşler L, Lappin D, Kinane DF. Plasminogen activator system in smokers and non-smokers with and without periodontal disease. *J Clin Periodontol* (2005 Apr) 32(4):417-24.

40. Nitzan D, Sperry JF, Wilkins TD. Fibrinolytic activity of oral anaerobic bacteria. *Arch Oral Biol* (1978) 23(6):465-70.

41. Kinnby B, Booth NA, Svensäter G. Plasminogen binding by oral streptococci from dental plaque and inflammatory lesions. *Microbiology* (2008 Mar) 154(Pt 3):924-31.

42. Mochan E, Armor L, Sporer R. Interleukin 1 stimulation of plasminogen activator production in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* (1988 Jan) 23(1):28-32.

43. Guan SM, He JJ, Zhang M, Shu L. Prevotella intermedia stimulates tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 expression via multiple signaling pathways in human periodontal ligament cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* (2011 Jun) 62(1):91-100.

44. Pokrowiecki R, Mielczarek A, Zaręba T, Tyski S. Oral microbiome and peri-implant diseases: where are we now? *Ther Clin Risk Manag* (2017 Nov) 13:1529-1542.

45. Hall J, Pehrson N-G, Ekestubbe A, Jemt T, Friberg B. A controlled, cross-sectional exploratory study on markers for the plasminogen system and inflammation in crevicular fluid samples from healthy, mucositis and peri-implantitis sites. *Eur J Oral Implantol* (2015) 8(2):153-166.

46. Dursun E, Tözüm TF. Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* (2016 Sep) 7(3):e9.

47. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* (2007 Apr) 18(2):212-23.

48. Plagnat D, Giannopoulou C, Carrel A, Bernard JP, Mombelli A, Belser UC. Elastase, alpha2-macroglobulin and alkaline phosphatase in crevicular fluid from implants with and without periimplantitis. *Clin Oral Implants Res* (2002 Jun) 13(3):227-33.

49. Serrati S, Margheri F, Bruschi S, D'Alessio S, Pucci M, Fibbi G, et al. Plasminogen activators and inhibitor type-1 in alveolar osteitis. *Eur J Oral Sci* (2006 Dec) 114(6):500-3.

50. Birn H. Etiology and pathogenesis of fibrinolytic alveolitis ("dry socket"). *Int J Oral Surg*. (1973) 2:211-263.

51. Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2002 Jun) 31(3):309-17.

52. Astrup T. Fibrinolysis in the organism. *Blood* (1956) 11: 781-806.

53. Gowda GG, Viswanath D, Kumar M, Umashankar DN. Dry Socket (Alveolar Osteitis): Incidence, Pathogenesis, Prevention and Management. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* (2013) 25(3):196-199.

54. Vezeau, P.J. Dental Extraction Wound Management: Medicating Postextraction Sockets. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* (2000) 58:531-537.
55. Sykes LM, Herbst D, Dullabh H, Fernandes N. Comparison of alveolar osteitis with post implant removal osteitis (Can a "dry socket" occur after implant removal?). *S. Afr. dent. J* (2017 Jul) 72(6):278-281.
56. Gruppo R, Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot J, Rabinovich BA, Becker A, et al. The pathophysiology of alveolar osteonecrosis of the jaw: anticardiolipin antibodies, thrombophilia, and hypofibrinolysis. *J Lab Clin Med* (1996 May) 127(5):481-8.
57. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot J, Stroop D, Tracy T, Wang P, et al. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (1996 May) 81(5):557-66.
58. Κάφας Π, Τομεας παθολογίας και χειρουργικής στόματος. Ανοσοϊστοχημική μελέτη του επιθηλιακού ιστού οδοντογενών περιακρορριζικών αλλοιώσεων. Θεσσαλονίκη:Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, 2013:9-12
59. Björilin G, Pandolfi M, Nilsson IM. Fibrinolytic activity in odontogenic cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1971 Sep) 32(3):424-7.
60. Tsai CH, Weng SF, Yang LC, Huang FM, Chen YJ, Chang YC. Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator and type I plasminogen activator inhibitor in radicular cysts. *J Oral Pathol Med* (2004 Mar) 33(3):156-61.
61. Serrati S, Panzardi I, Margheri F, Chillà A, Torre E, Fibbi G, et al. Urokinase and its receptor in follicular and inflammatory cysts of the jaws. *Oral Dis* (2010 Nov) 16(8):753-9.
62. Baker EA, Leaper DJ, Hayter JP, Dickenson AJ. Plasminogen activator system in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2007 Dec) 45(8):623-7.
63. Barlow Y, Southam JC. Plasminogen activators in normal and malignant oral epithelium in vivo and in vitro. *Arch Oral Biol* (1992 Sep) 37(9):749-56.
64. Curino A, Patel V, Nielsen BS, Iskander AJ, Ensley JF, Yoo GH, et al. Detection of plasminogen activators in oral cancer by laser capture microdissection combined with zymography. *Oral Oncol* (2004 Nov) 40(10):1026-32.
65. Inoue Y, Sugiura T, Matsuki R, Ishii K, Seki K, Shirasuna K. Expression of Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA), uPA Receptor, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oral Science International* (2007 May) 4(1): 38-44.
66. Magnussen S, Rikardsen OG, Hadler-Olsen E, Uhlin-Hansen L, Steigen SE, Svineng G. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are potential predictive biomarkers in early stage oral squamous cell carcinomas (OSCC). *PLoS One* (2014 Jul) 9(7):e101895.
67. Nozaki S, Endo Y, Kawashiri S, Nakagawa K, Yamamoto E, Yonemura Y, et al. Immunohistochemical localization of a urokinase-type plasminogen activator system in squamous cell carcinoma of the oral cavity: association with mode of invasion and lymph node metastasis. *Oral Oncol* (1998 Jan) 34(1):58-62.
68. Yoshizawa K, Nozaki S, Kitahara H, Kato K, Noguchi N, Kawashiri S, et al. Expression of urokinase-type plasminogen activator/urokinase-type plasminogen activator receptor and maspin in oral squamous cell carcinoma: Association with mode of invasion and clinicopathological factors. *Oncol Rep* (2011 Dec) 26(6):1555-60.
69. Bacchiocchi R, Rubini C, Pierpaoli E, Borghetti G, Procacci P, Nocini PF, et al. Prognostic value analysis of urokinase-type plasminogen activator receptor in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *BMC Cancer* (2008 Aug 1) 8:220.
70. Taghavi N, Yazdi I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical, histologic, genetic and molecular concepts. *Arch Iran Med* (2015 May) 18(5):314-9.
71. Magnussen SN, Hadler-Olsen E, Costea DE, Berg E, Jacobsen CC, Mortensen B, et al. Cleavage of the urokinase receptor (uPAR) on oral cancer cells: regulation by transforming growth factor - β 1 (TGF- β 1) and potential effects on migration and invasion. *BMC Cancer* (2017 May) 17(1):350.
72. Yang SF, Hsieh YS, Tsai CH, Chen YJ, Chang YC. Increased plasminogen activator inhibitor-1/tissue type plasminogen activator ratio in oral submucous fibrosis. *Oral Dis* (2007 Mar) 13(2):234-8.
73. Gersel-Pedersen N. Salivary fibrinolytic activity before and after oral surgery estimated on different types of fibrin. *Int J Oral Surg* (1976 Dec) 5(6):270-5.
74. Gersel-Pedersen N. Inhibitors of fibrinolysis in saliva after oral surgery measured by enzymic and immunological methods. *Int J Oral Surg* (1979 Jun) 8(3):212-21.
75. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2002 Jul) 94(1):57-64.
76. Ramström G. Contamination of oral wounds with saliva and bacteria. *Scand J Haematol Suppl* (1984) 40:423-7.
77. Ramström G, Blombäck M. Tooth extractions in hemophiliacs. *Int J Oral Surg* (1975 Jan) 4(1):1-17.
78. Koole R, Egyedi P. Postoperative contamination of mandibular osteotomy sites with saliva. *Int J Oral Maxillofac Surg* (1987 Oct) 16(5):554-8.
79. Dimova C, Andonovska B, Neceva V, Kovacevska I, Zlatko Georgiev Z. Correlation of Blood Fibrinolytic Activity and Clinical Outcome After Oral Surgery Interventions. *Balk J Stom* (2009) 13:111-116.
80. Dimova C. Prevention of clinical outcome after impacted third molar surgery in correlation with blood fibrinolytic activity. *Revista Romana de Medicina Dentara* (2012) 15(1):24-36.

Στοιχεία επικοινωνίας Μ.Α. Σαραγά

Ηλεκτρονική διεύθυνση marysaraga121994@gmail.com

Corresponding author **M.A. Saraga**

Email marysaraga121994@gmail.com