



FORKINAS V

Forum Komunikasi Ilmiah Nasional V
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

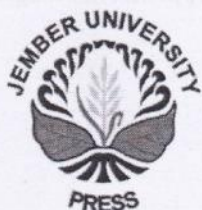
PROCEEDING BOOK

Implementation of Science, Technology and Art
for Improving Dental Services

11 – 12 Oktober 2013, Hotel Aston Jember

Diterbitkan oleh: Jember University Press

ISBN: 987-602-9030-43-3



*Membangun Generasi
Menuju Insan Berprestasi*

Judul Artikel dan Penulis

Judul dan Penulis	Halaman
PENATALAKSANAAN FRAKTUR SIMFISIS MANDIBULA MENGGUNAKAN MINIPLAT DENGAN ANESTESI LOKAL Irwansyah Manurung, Bambang , Yustisia Hasan	1 – 5
PENATALAKSANAAN KISTA DENTIGEROUS MAKSILA DEKSTRA DENGAN MULTIPLE IMPAKSI Budi Setyawan, Bambang Dwi Raharjo, Rahardjo	6 - 12
PERAN PENENTUAN TAHAP MATURASI GIGI DALAM PERAWATAN ORTODONTI Khoirul Anam, Endah Mardiaty	13 – 19
PENATALAKSANAAN OSTEOMIELITIS MAKSILA KIRI PADA POST HERPETIK NEURALGIA Karolina kaban, Rahardjo	20 – 23
PREVALENSI KARIES BERDASARKAN KEGIATAN UKGS PADA SEKOLAH DASAR DI WILAYAH KERJA PUSKESMAS WULUHAN DAN PUSKESMAS KALIWATES KABUPATEN JEMBER Kiswaluyo	24 – 27
PERAN MATRIKS METALLOPROTEINASE-8 PADA PENYAKIT-PENYAKIT DI RONGGA MULUT Nadie Fatimatuzzahro	28 – 33
SIKLOOKSIGENASE-2 SEBAGAI BIOMARKER PERIODONTITIS Rendra Chriestedy Prasetya	34 – 38
VARIOUS METHOD IN GINGIVAL RECESSION Emmaria Siregar, Poernomo Agoes W	39 – 44
PERAWATAN PERIODONTAL PADA PENDERITA DENGAN IDIOPATIK TROMBOSITOPENIA PURPURA (STUDI LITERATUR) Herrina Firmantini, Poernomo Agoes Wibisono	45 – 49
def-t DAN PUFA ANAK PASCA KORBAN LUMPUR LAPINDO SIDOARJO Ristya Widi Endah Yani	50 – 53
PENATALAKSANAAN EPULIS FIBROMATOSA PADA GIGI GOYANG Budi Yuwono	54 – 56
UJI EFEKTIVITAS ANTIJAMUR DEKOKTA KULIT BUAH DELIMA PUTIH (<i>Granati fructus cortex</i>) TERHADAP <i>Candida albicans</i> Kristian Satrio Ariadi, I Dewa Ayu Ratna Dewanti, Sukanto	57 – 62

PERAN MATRIKS METALLOPROTEINASE-8 PADA PENYAKIT-PENYAKIT DI RONGGA MULUT

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-8 IN ORAL DISEASES

Nadie Fatimatuzzahro

Bagian Konservasi Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

* Korespondensi: Nadie Fatimatuzzahro, FKG Universitas Jember
Jalan Kalimantan no.37 Jember. Email: nadie_f@ymail.com

Abstract

Background: Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8), also known as collagenase-2 or neutrophil collagenase, was long thought to be expressed solely by maturing neutrophils, and functionally restricted to extracellular matrix (ECM) breakdown. Recent experiments, this protease can be expressed by a wide variety of cell types such as fibroblast and odontoblast, and it plays an important role in inflammation. **Objectives:** This review intends to give an overview the role of MMP-8 in oral diseases to be better understood and the future of our research that may facilitate the development of diagnosis and therapies. **Literature review:** Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of enzymes that responsible for the degradation of most extracellular matrix proteins. The expression and activity of MMPs is normally quite low, but increases significantly in various pathological conditions that may lead to tissue destruction. Collagenases, especially MMP-8 in dental caries and periodontitis related to increased presence and activity of MMP at the site of disease. Some dental materials can caused increased expression of this MMP. MMP inhibition has been suggested to decrease bone resorption in pathological conditions and dentinal caries progression. **Conclusion:** The presence of MMP-8 in inflamed pulp tissue and gingival crevicular fluid indicating that MMP-8 has a role in pulpal and periodontal inflammation, participating in tissue extracellular matrix degradation. MMP inhibitors have decreased inflammatory tissue damage, suggesting possible therapeutic benefits.

Key words: MMP-8, caries, periodontitis, inflammation

Pendahuluan

Mikroorganisme diketahui sebagai penyebab utama dari beberapa penyakit di rongga mulut seperti karies dan penyakit periodontal. Oleh karena itu, penelitian-penelitian terdahulu dilakukan dengan tujuan untuk menghilangkan mikroorganisme tersebut.

Beberapa penelitian yang dikembangkan akhir-akhir ini membuktikan bahwa terdapat peran dari *host* yang berhubungan dengan penyakit-penyakit di rongga mulut. Salah satu faktor *host* yang diketahui berperan pada kerusakan jaringan adalah matriks metalloproteinase (MMP), yaitu enzim golongan endopeptidase yang mampu mendegradasi

hampir semua komponen matriks ekstraseluler¹. Pada kondisi normal, MMP terekspresi dalam kadar rendah, dan meningkat pada kondisi inflamasi².

Secara garis besar, MMP dibagi menjadi 6 kelompok antara lain Kolagenase (MMP-1, -8, -13), Gelatinase (MMP-2, -9), Stromelisin (MMP-3, -10, -11), *Membran type* (MT-MMP) (MMP-14, -15, -16, -17, -24 dan -25), Matrilisin (MMP-7 dan -26) dan lain-lain (MMP-12, -19, -20, -21, -22, -23, -27 dan -28). Matriks metalloproteinase-20 disebut juga enamelisin karena mendegradasi amelogenin¹.

Aktivitas MMP terlibat dalam berbagai proses fisiologis seperti perkembangan, morfogenesis, angiogenesis, dan remodeling jaringan. Regulasi

MMP diatur pada kondisi fisiologis. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMP) dianggap sebagai kunci inhibitor endogen MMP dalam jaringan. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara MMP dan TIMP, maka akan menyebabkan kondisi patologis¹.

Matriks metalloproteinase disekresikan sebagai prekursor enzim atau *zymogens* (proMMP). Prekursor enzim (proMMP) adalah katalis tidak aktif dan memerlukan konversi menjadi bentuk aktif dengan berat molekul rendah untuk dapat berfungsi³. Gugus *cystein* propeptida berikatan dengan group sulfidril pada bagian aktif ion *zinc* yang merupakan "*cystein switch*". Secara *in vitro* perubahan menjadi bentuk aktif dapat dicapai dengan menghilangkan gugus proteolitik dari propeptida, gangguan interaksi *cystein-zinc*, atau modifikasi dari group sulfidril⁴.

Matriks Metalloproteinase-8 (Kolagenase-2)

Kolagenase mampu mendegradasi terutama kolagen interstisial tipe I, II, dan III⁴. Matriks Metalloproteinase-8 pertama kali ditemukan di polimorfonuklear (PMN) leukosit yang disimpan dalam granula intraseluler⁵. Matriks metalloproteinase-8 juga dihasilkan oleh makrofag⁶, sel mesenkimal seperti sel endotel, kondrosit, fibroblas, dan odontoblas⁷.

Matriks metalloproteinase-8 ditemukan dalam dentin yang termineralisasi. Odontoblas mensintesis MMP-8 selama pembentukan gigi dan terlibat dalam pembentukan dentin⁸. Matriks metalloproteinase-8 yang dihasilkan oleh sel odontoblas berperan dalam inisiasi dan organisasi matriks dentin sebelum terjadi proses mineralisasi⁹.

Matriks metalloproteinase-8 juga terlibat dalam berbagai proses patologis, termasuk kerusakan matriks kolagen selama perkembangan karies⁸, kerusakan jaringan pada peradangan pulpa¹⁰ dan periodontal⁵, serta degradasi kolagen pada lapisan hibrid restorasi komposit¹¹.

MMP-8 pada karies

Karies merupakan penyakit infeksi mikroba yang ditandai dengan proses demineralisasi komponen anorganik gigi diikuti oleh degradasi komponen matriks organik sehingga terbentuk kavitas¹². Demineralisasi disebabkan oleh karena produk asam dari bakteri. Sebagian mineral dentin terurai selama proses karies,

mengakibatkan tereksposnya matriks organik yang dapat dirusak oleh enzim yang berasal dari bakteri atau *host* seperti MMP³.

Penelitian Sulkala dkk. mengidentifikasi bahwa MMP-8 merupakan enzim kolagenolitik utama dalam dentin manusia¹³. Sembilan puluh persen matriks organik dentin tersusun dari kolagen tipe I¹⁴. Matriks metalloproteinase-8 menggunakan kolagen tipe I sebagai substrat⁴.

Matriks metalloproteinase-8 ditemukan terdapat pada lesi karies dentin dan berperan dalam kerusakan matriks dentin selama perkembangan karies. Matriks metalloproteinase-8 dapat diaktifkan dengan pH asam. Hal ini didukung oleh temuan bahwa perubahan pH yang terjadi pada lesi karies adalah aktivator yang sangat kuat untuk MMP⁸. Peran MMP pada lesi karies didukung oleh penelitian *in vivo* di mana penghambatan MMP secara signifikan menurunkan perkembangan lesi karies dentin¹⁵.

Ada dua sumber MMP-8 pada lesi karies, yang berasal dari saliva dan GCF¹⁵ serta MMP yang diproduksi oleh odontoblas^{7,8}. Saliva berpenetrasi pada lesi dentin terbuka sehingga memungkinkan berperan langsung pada demineralisasi dentin. Telah dibuktikan bahwa MMP yang berasal dari saliva terlibat dalam degradasi matriks organik^{8,16}. Kolagenase yang terdeteksi pada saliva dapat berasal dari cairan sulkus gingiva atau transudat plasma melalui epitel sulkular. Namun, Cairan sulkus gingiva merupakan sumber utama dari MMP yang ditemukan dalam saliva¹⁵.

Apabila karies sudah terbentuk kavitas, maka perlu dilakukan restorasi untuk mengganti bagian gigi yang hilang¹². Salah satu bahan restorasi adhesif yang sering digunakan adalah resin komposit. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan degradasi serat kolagen pada dan di bawah lapisan adhesif restorasi komposit, dan MMP terlibat dalam proses degradasi tersebut^{17,18}. Hal ini dapat menjelaskan penyebab terjadinya hipersensitivitas dan kegagalan restorasi oleh karena terbentuknya celah mikro akibat degradasi lapisan kolagen oleh MMP.

MMP-8 pada periodontitis

Penyakit periodontal identik dengan infeksi mikroba. Inflamasi jaringan periodontal (periodontitis) ditandai dengan hilangnya perlekatan jaringan ikat dan tulang di sekitar gigi sehingga terbentuk poket periodontal oleh karena migrasi apikal dari epitel *junctional*¹⁹.

Selain berbagai enzim yang diproduksi oleh mikroorganisme periodontal penyebab kerusakan jaringan, faktor virulensi bakteri juga dapat menyebabkan pelepasan mediator biologis dari sel-sel atau jaringan *host*. Mediator tersebut termasuk proteinase, sitokin dan prostaglandin, dapat menyebabkan kerusakan jaringan *host* itu sendiri²⁰.

Periodontal pathogen seperti *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Fusobacterium nucleatum* terbukti dapat menginduksi produksi, sekresi dan aktivasi MMP-8 pada neutrofil^{21,22}.

Adanya bakteri pada sulkus gingiva dan lipopolisakarida bakteri memicu monosit, PMN, makrofag dan sel-sel lain untuk melepaskan mediator inflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan prostaglandin E2²³. IL-1 dan TNF- α dapat menginduksi sel fibroblas menghasilkan MMP-8 yang memiliki peran penting dalam kerusakan jaringan periodontal^{24,25,26} dan PGE2 berperan pada resorpsi tulang alveolar²³.

Sorsa dkk. menunjukkan bahwa MMP-8 adalah kolagenase utama pada plak matur dan periodontitis². Chen dkk. melaporkan peningkatan kadar MMP-8 dalam cairan sulkus gingiva pasien periodontitis aktif yang menunjukkan adanya aktivitas kolagenase²⁷. Penelitian Herr dkk. menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar IL-1 β , TNF- α dan MMP-8 yang signifikan dalam saliva pada subyek dengan periodontitis dibanding kelompok kontrol²⁰.

Diskusi

Kemajuan dalam penelitian diagnostik bertujuan untuk mencari metode dimana resiko penyakit dapat diidentifikasi dan diukur dengan menggunakan biomarker. Biomarker dapat didefinisikan sebagai zat yang diukur secara obyektif dan dievaluasi sebagai indikator biologis proses normal, patogen, dan respon farmakologis terhadap terapi. Biomarker, baik yang dihasilkan oleh individu sehat atau yang dipengaruhi oleh penyakit sistemik tertentu, merupakan molekul yang dapat digunakan untuk memantau status kesehatan, timbulnya penyakit, respon dan hasil pengobatan. Biomarker memungkinkan deteksi dini evolusi penyakit dan berperan penting dalam diagnosis, monitoring dan hasil terapi²⁸. MMP-8 dapat digunakan sebagai biomarker indikator keparahan dan aktivitas penyakit.

MMP memiliki peran dalam kondisi inflamasi jaringan pulpa dan lesi periapikal. Kadar awal MMP-8 yang tinggi dalam eksudat periapikal, berkurang setelah perawatan saluran akar yang berhasil, sedangkan pada kasus inflamasi persisten kadar MMP-8 tetap tinggi. Hasil analisis *dip-stick* menunjukkan bahwa MMP-8 pada eksudat periapikal dapat digunakan untuk memonitor aktivitas inflamasi dan keberhasilan pengobatan pada gigi dengan lesi periapikal⁶.

Pemeriksaan klinis seperti kedalaman poket, perdarahan saat probing, kehilangan perlekatan, indeks plak, dan radiografi yang digunakan untuk diagnosis periodontal sering terbatas penggunaannya. Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mendeteksi keparahan penyakit periodontal. Ada kebutuhan untuk mengembangkan tes diagnostik baru yang dapat mendeteksi keberadaan penyakit aktif sebelum terjadi keparahan, memprediksi perkembangan penyakit dan mengevaluasi respon terhadap terapi, sehingga meningkatkan pengelolaan klinis pasien periodontal²⁰.

Cairan sulkus gingiva adalah eksudat inflamasi dari mikrosirkulasi gingiva melintasi jaringan periodontal yang meradang dan mengandung molekul potensial dari reaksi inflamasi lokal. Cairan sulkus gingiva mengandung substansi dari *host* maupun mikroorganisme pada plak subgingiva dan supragingiva²⁰.

Kolagenase-2, MMP-8, memainkan peran penting dalam kerusakan jaringan periodontal. Jaringan gingiva yang mengalami inflamasi terbukti mengandung aktivitas kolagenase lebih tinggi dibanding gingiva sehat. Aktivitas kolagenase pada cairan sulkus gingiva juga meningkat dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit periodontal. Eksperimental gingivitis dan periodontitis menunjukkan peningkatan aktivitas kolagenase pada gingiva dan cairan sulkus gingiva⁵.

MMP-8 adalah kandidat potensial untuk diagnosis dan pemantauan penyakit periodontal²⁹. Uji *dip-stick* menggunakan antibodi monoklonal MMP-8, memungkinkan pengembangan diagnosis yang sensitif, spesifik, cepat dan praktis untuk MMP-8 pada cairan sulkus gingiva dan cairan sulcular peri-implan. Tes ini mirip dengan alat tes kehamilan di rumah sehingga dapat dilakukan oleh seorang dokter gigi tanpa peralatan khusus, dapat mengukur kadar MMP-8 cairan sulkus gingiva dalam 5 menit. Tes ini

dapat membedakan daerah yang sehat dan sakit, dan penurunan kadar MMP-8 dalam cairan sulkus gingiva dapat diamati setelah keberhasilan perawatan periodontal³⁰. Uji kadar MMP-8 dalam cairan sulkus gingiva sangat berguna untuk memonitor efek doksisisiklin pada pasien periodontitis³¹.



Gambar 1. Hasil tes dip-stick positif MMP-8 (kiri) tampak 2 garis biru.

Tissue inhibitor of metalloproteinases yang merupakan inhibitor endogen MMP yang ada di jaringan, tidak cukup untuk menurunkan peningkatan patologis MMP. Oleh karena itu, kemungkinan penghambatan selektif MMP oleh inhibitor sintesis digunakan sebagai metode untuk menghindari atau membatasi kerusakan jaringan³².

Aktivitas MMP-8 membutuhkan ion kalsium dan zinc. Beberapa inhibitor sintesis MMP mencegah aktivitas MMP dengan efek *chelating* atau mengganti bagian aktif ion *zinc*. Tetrasiklin dan derivatnya adalah antibiotik dengan sifat *chelating* dan menghambat aktivitas MMP-8 di lingkungan ekstraseluler. Tetrasiklin biasa digunakan pada perawatan resorpsi tulang, rheumatoid arthritis, dan periodontitis. Minosiklin terbukti menghambat aktivitas kolagenolitik pada cairan sulkus gingiva. Bifosfonat digunakan untuk pengobatan resorpsi tulang. Bifosfonat merupakan agen yang dapat menurunkan regulasi dan menghambat aktivitas MMP³. Klorheksidin konsentrasi 0,2% dapat menghambat aktivitas kolagenolitik MMP-8¹⁸.

Penggunaan bahan etsa seperti asam fosfat dan EDTA diketahui dapat melepaskan TGF β -1³³ yang terperangkap dalam matriks dentin.

Hasil PCR yang dilakukan oleh Palosaari dkk. menunjukkan bahwa TGF- β 1 menurunkan MMP-8 mRNA sekitar 10% hingga 25% pada odontoblas dan kultur jaringan pulpa⁷. EDTA merupakan larutan khelasi yang efektif, terbukti dapat menghambat aktivitas MMP-8 dengan mengikat ion Ca^{2+} dari struktur kolagen dan protein non kolagen, serta mengikat ion zinc dari struktur katalitik aktif MMP-8³⁴.

Kesimpulan dan Saran

Matriks metalloproteinase-8 atau kolagenase-2 merupakan kunci mediator kerusakan jaringan pada karies maupun penyakit periodontal. Matriks metalloproteinase-8 mampu mendegradasi hampir semua komponen matriks ekstraseluler dan membran basalis, terutama kolagen tipe I. Pada kondisi normal MMP-8 ditemukan dalam kadar rendah, dan meningkat pada kondisi inflamasi.

Matriks metalloproteinase-8 ditemukan pada eksudat periapikal dan cairan sulkus gingival dapat digunakan sebagai biomarker untuk mengetahui aktivitas dan memprediksi perkembangan penyakit serta respon terhadap terapi. Penghambatan MMP-8 oleh beberapa inhibitor sintesis dapat menjadi terapi potensial untuk mencegah perkembangan karies dan penyakit periodontal.

Penelitian dan kajian pustaka lebih lanjut masih diperlukan untuk mengetahui peran MMP-8 pada penyakit lainnya seperti kanker rongga mulut.

Daftar Pustaka

1. Nagase H., Robert V., Gillian M. 2006. Structure and Function of Matrix Metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* 69: 562-573.
2. Sorsa T., Tjaderhane L., Salo T. 2004. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Oral Diseases. *Oral Diseases.* 10: 311-318.
3. Miller C., Fioretti F., Goldberg M., Menashi S. 2006. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Caries. *J. Dent. Res.* 85(1): 22-32.
4. Visse R., Nagase H. 2003. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function and Biochemistry. *Circ. Res.* 92: 827-839.

5. Uitto VJ., Overall CM, McCulloch C. 2003. Proteolytic Host Enzymes in Gingival Crevice Fluid. *Periodontology*. 31:77-104.
6. Wahlgren J., Salo T., Teronen O., Luoto H., Sorsa T., Tjaderhane L. 2002. Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) in Pulpal and Periapical Inflammation and Periapical Root Canal Exudates. *Int. Endod. J.* 35: 897-904.
7. Palosaari H., Wahlgren J., Larmas M., Ronka H., Sorsa T., Salo T., Tjaderhane L. 2000. The Expression of MMP-8 in Human Odontoblasts and Dental Pulp Cells is Down-Regulated by TGF Beta-1. *J. Dent. Res.* 79: 77-84.
8. Tjaderhane L., Larjava H., Sorsa T., Uitto VJ., Larmas M., Salo T. 1998. The Activation and Function of Host Matrix Metalloproteinase in Dentin Matrix Breakdown in Caries Lesion. *J. Dent. Res.* 77: 1622-1629.
9. Palosaari H., Permington CJ., Larmas M., Edwards DR. 2003. Expression Profile of MMPs and Tissue Inhibitors of MMPs in Mature Human Odontoblast and Pulp Tissue. *Eur. J. Oral Sci.* 111: 117-127.
10. Tjaderhane L., Palosaari H., Sulkala M., Wahlgren J., Salo T. 2001. The Expression of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Odontoblasts. *Proceedings of the International Conference on Dentin/Pulp Complex 2001*. Tokyo: Quintessence Publishing Co. Ltd. p. 45-51.
11. Lehmann N., Debret RA., Romeas A., Magloire H., Degrange M., Bleicher F., Sommer P., Seux D. 2009. Self-etching Increases Matrix Metalloproteinase Expression in Dentin-Pulp Complex. *J. Dent. Res.* 88: 77-82.
12. Fejerskov O., Kidd E. 2008. *Dental Caries, The Disease and Its Clinical Management*. Second Edition. Oxford: Blackwell Munksgaard. p.4.
13. Sulkala M., Tervahatjala T., Sorsa T., Larmas M., Salo T., Tjaderhane, L. 2007. Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) is the Major Collagenase in Human Dentin. *Arch. Oral Biol.* 52: 121-127.
14. Hargreaves, M.K. dan Goodis, H.E., 2002, *Seltzer and Bender's Dental Pulp*, Carlos Stream: Quintessence Publishing Co., Inc., p.33.
15. Sulkala M., Wahlgren J., Larmas M., Sorsa T., Teronen O., Salo T. Tjaderhane L. 2001. The Effects of MMP Inhibitors on Human Salivary MMP Activity and Caries Progression in Rats. *J. Dent. Res.* 80:1545-1549.
16. Van Strijp AJ., Jansen DC., DeGroot J., Ten Cate JM., Everts V. 2003. Host Derived Proteinases and Degradation of Dentine Collagen in situ. *Caries Res.* 37:58-65.
17. Carrilho MRO., Tay FR., Pashley DH., Tjaderhane L., Carvalho RM. 2005. Mechanical stability of resin-dentin bond components. *Dent Mater.* 21: 232-241.
18. Pashley DH., Tay FR., Yiu C., Hashimoto M., Breschi L., Carvalho RM., Ito S., 2004. Collagen Degradation by Host Derived Enzymes during Aging. *J. Dent. Res.* 83: 216-221.
19. Champagne CM., Buchanan W., Reddy MS., Preisser JS., Beck JD., Offenbacher S. 2003. Potential for Gingival Crevice Fluid Markers as Predictors of Risk for Periodontal Diseases. *Periodontology*. 31: 167-180.
20. Zia A., Khan S., Bey A., Gupta ND., Mukhtar-Un-Nisar S. 2011. Oral Biomarkers in The Diagnosis and Progression of Periodontal Diseases. *Biology and Medicine*, Vol 3 (2) Special Issue: 45-52.
21. Guan S., Shu L., Fu S., Liu B., Xu X., Wu J. 2009. *Prevotella intermedia* Upregulates MMP-1 and MMP-8 Expression in Human Periodontal Ligament Cells. *FEMS Microbiol Lett.* 299: 214-222.

22. Shin J., Ji S., Choi Y. 2008. Ability of Oral Bacteria to Induce Tissue-Destructive Molecules from Human Neutrophils. *Oral Diseases*. 14: 327-334.
23. Miyasaki KT., Nisengard RJ., Haake SK. 2004. Immunity and Inflammation; Basic Concepts. 9th edition. In: Carranza's Clinical Periodontology. editor: MG. Newman, HH. Takei, FA Carranza. W.B. Saunders Philadelphia, p. 113-32.
24. Wisithphrom K., Murray PE., Windsor LJ. 2006. Interleukin-1 α Alters the Expression of Matrix Metalloproteinases and Collagen Degradation by Pulp Fibroblasts. *J. Endod.* 32: 186-192.
25. Wisithphrom K., Windsor LJ. 2006. The Effects of Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1 β , Interleukin-6, and Transforming Growth Factor- β 1 on Pulp Fibroblast Mediated Collagen Degradation. *J. Endod.* 32: 853-861.
26. Rhim EM., Park SH., Kim DS., Kim SY., Choi KK., Choi GW. 2011. The Effect of Tumor Necrosis Factor (TNF)- α to Induce Matrix Metalloproteinase (MMPs) from the Human Dental Pulp, Gingival and Periodontal Ligament Cells. *J. Kor. Acad. Cons. Dent.* 36(1): 26-36.
27. Chen HY., Cox SW., Eley BM., Mantyla P., Ronka H., Sorsa T. 2000. Matrix Metalloproteinase-8 Levels and Elastase Activities in Gingival Crevicular Fluid from Chronic Adult Periodontitis Patients. *J. Clin. Periodontol.* 27: 366-9.
28. Colburn WA. 2003. Biomarkers in Drug Discovery and Development: from Target Identification Through Drug Marketing. *J. Clin. Pharmacol.* 43(4): 329-41.
29. Kiili M., Cox SW., Chen HY., Wahlgren J., Maisi P., Eley BM., Salo T., Sorsa T. 2002. Collagenase-2 (MMP-8) and Collagenase-3 (MMP-13) in Adult Periodontitis: Molecular Forms and Levels in Gingival Crevicular Fluid and Immunolocalization in Gingival Tissue. *J. Clin. Periodontol.* 29:224-232.
30. Mantyla P., Stenman M., Kinane DF., Tikanoja S., Luoto H., Salo T., Sorsa T. 2003. Gingival Crevicular Fluid Collagenase-2 (MMP-8) Test Stick for Chair-Side Monitoring of Periodontitis. *J Periodontol. Res.* 38:436-9.
31. Emingil G, Atilla G, Sorsa T., Luoto H., Kirilmaz L., Baylas H. 2004. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Peridontol.* 75(1): 106-115.
32. Ingman T., Tervahartiala T., Ding Y., et al 1996. Matrix Metalloproteinase and Their Inhibitors in Gingival Crevicular Fluid and Saliva of Periodontitis Patients. *J. Clin. Periodontol.* 23: 1127-1132.
33. Smith AJ., Smith G. 1998. Solubilisation of TGF- β 1 by Dentine Conditioning Agents. *J. Dent. Res.* 77: 1034 (IADR Abstract).
34. Mutluay AT., Agee KA., Hoshika T., Carrilho M., Breschi L., Tjaderhane L., Nishitani Y., Carvalho RM., Looney S., Tay FR., Pashley DH. 2010. The Requirement of Zinc and Calcium Ions for Functional MMP activity in Demineralized Dentin Matrices. *Dent. Material.* 26:1059-1067.