



PERİODONTAL HASTALIKLARDA MMP-8'İN ROLÜ

THE ROLE OF MMP-8 IN PERIODONTAL DISEASES

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özey USLU*

Yrd. Doç. Dr. Şeydanur DENGİZEK ELTAS*

Makale Kodu/Article code: 1872
Makale Gönderilme tarihi: 26.09.2014
Kabul Tarihi: 15.12.2014

ÖZET

Matriks metalloproteinazlar (MMP), organogenezis, büyüme ve normal doku yenilenmesi sırasında ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkılmasından sorumlu enzim grubudur. Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin yıkılmasına ve patofizyolojik olayların oluşmasına neden olmaktadır. MMP sentezi ve aktivitesi sağlıklı dokularda düşükken enflamatuvar hastalıklar, tümoral oluşumlar ve metastazlar gibi birçok patolojik durumda seviyeleri artarak doku yıkımında rol oynamaktadırlar. Bu derleme, diş çürükleri ve oral kanserler gibi diğer oral hastalıklarla da ilişkili olan MMP-8 aktivitesinin periodontal hastalıklardaki rolünü sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: enflamasyon, matriks metalloproteinaz, periodontal hastalık

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMP) are a group of enzymes that are responsible for the degradation of extracellular matrix proteins during organogenesis, growth and normal tissue turnover. There is a balance between MMP activity and their specific endogenous tissue inhibitors in the maintenance of physiological processes in the organism. This balance shift in the direction of MMP activity leads to the degradation of extracellular matrix and formation of pathophysiological events. MMP synthesis and its activity is low at healthy tissue but increased levels play a role in tissue destruction in inflammatory diseases and many pathological conditions such as tumor formation and metastasis. This review is presenting the role of MMP-8 activity in periodontal disease which is associated with other oral diseases such as dental caries and oral cancers.

Keywords: inflammation, matrix metalloproteinases, periodontal disease

GİRİŞ

Periodontal hastalık; patojenik bakteriler ve konak dokunun immün cevabı arasındaki kompleks etkileşim sonucunda, tedavi edilmediğinde periodontitise dönüşerek dişlerin etrafındaki destek dokuların kaybına ve dişlerin kaybedilmesine sebep olabilen enflamatuvar bir hastalıktır.^{1,2} Toplumun her kesimini değişik oranlarda etkileyebilen periodontal hastalıklar, insanlarda görülen en yaygın enfeksiyöz hastalıklardandır.³ Hastalığın oluşmasında ana etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plaktaki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler ile bunların ürünlerine karşı konak savunma sisteminin cevabı sonucunda doku hasarı ve kaybı oluşmaktadır.^{4,5} Bunun yanı sıra periodontal hastalık-

ların ilerlemesinde genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir.^{6,7}

Periodontal hastalıkların patogenezi hala tam olarak anlaşılmasına rağmen, dental plak içerisindeki bakteri ve ürünleri ile konak doku cevabı arasındaki ilişki hastalığa yön vermektedir.⁸ Konak ve bakteriler arasındaki çift yönlü etkileşimde IL-1, IL-6, PGE₂ ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler, kemokinler ile matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi konak enzimlerinin salınımı artarak periodontal dokuların yıkımına sebep olabilmektedirler.^{9,10} İmmün ve enflamatuvar süreç başladıktan sonra lökositler, fibroblastlar ve diğer doku hücreleri tarafından sitokinler, prostaglandinler, MMP'ler gibi konak enzimleri üretilmeye başlanır.¹¹ Ekstraselüler matriksin yıkımı MMP'ler ile

* İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD



IL-1 α , IL-1 β , IL-10, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve lipopolisakkaritler gibi ürünler tarafından düzenlenen MMP inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır.¹²

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Ekstraselüler matriks (ESM), hücrelerin bir arada tutulmasını sağlayan, pek çok protein, hormon, proteoglikan ve büyüme faktörleri içeren, hücrelerin özel fonksiyonları gerçekleştirebilmesi için hücre içi sinyalleme yolları ile etkileşmelerini sağlayan, birçok biyolojik olayda etkisi olan, hücreler arası boşlukları dolduran karmaşık ve dinamik bir yapıdır. ESM ile hücreler arasında meydana gelen etkileşimler organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için kritik rol oynamaktadır. Hücre-ESM etkileşimleri ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu bir takım proteolitik enzim sistemi tarafından düzenlenmektedir.¹³ Bu enzimler ESM yapısının bütünlüğünü düzenleyerek matriks moleküllerinin oluşturduğu sinyallerin kontrolünde, hücrelerin migrasyonunda, proliferasyonunda, farklılaşmasında ve apoptozisinde temel rol oynarlar.¹³ ESM yıkımı değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda görülebilmekle beraber başlıca dört grup enzim tarafından gerçekleştirilmektedir;

- ✚ Sistein proteazlar
- ✚ Aspartik proteazlar
- ✚ Serin proteazlar
- ✚ Metalloproteazlar

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), yaklaşık 28 enzimden oluşan, hücre-matriks kompozisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan ekstraselüler proteazlardır. Tüm MMP'lerde Zn⁺⁺ ve Ca⁺⁺ bağlanan katalitik bölge bulunmaktadır. Bu nedenle metal iyonlarına bağımlı endopeptitazlar olarak da bilinirler. MMP'ler latent formda salgılanırlar ve moleküler yapılarındaki çinko-sistein bağının ayrılması ile aktifleşirler. MMP'ler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositleri, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenseyal hücreler ve osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipleri tarafından salınırlar.¹⁴

MMP'lerin proteolitik aktiviteleri spesifik inhibitörler tarafından düzenlenir. MMP'lerin serumda bulunan inhibitörü alfa-2 makroglobulin, dokuda ise TIMP adını taşır. Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri arasında sürekli bir denge söz konusudur. Bu dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik

olayların oluşmasına neden olmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ MMP'ler farklı seviyelerde çeşitli enflamatuvar fonksiyonları yönetir. Enflamatuvar hücrelerin doku içinde enflamasyon alanından vasküler alana transmigrasyonunu düzenlerler.^{18,19} MMP'ler, ESM'nin yıkımı ve yeniden şekillenmesini ilgilendiren birçok fizyolojik ve patolojik olaydan sorumlu enzimlerin başında gelmektedir. MMP'lerin embriyonik gelişim, enflamasyon, immün cevap gelişimi, yara iyileşmesi, bağ dokusunun şekillenmesi, kemik remodelasyonu, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok fizyolojik olayda rolleri vardır.^{14,20} MMP'ler, kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere romatoid artrit, osteoporoz, multiple skleroz, amfizem, nefrit ve karaciğer fibrozunda olduğu kadar periodontitisin patofizyolojisinde de önemli rol oynarlar.¹⁴ MMP'ler sağlıklı dokularda düşük düzeyde sentezlenirler. Çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve proenflamatuvar sitokinler MMP'lerin aktivasyonunu artırır.^{14,21}

MMP'ler yapılarına veya molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılırsalar da en yaygın kullanılan sınıflama substrat özgüllüğüne göre yapılan sınıflamadır. MMP'ler kendi substratına sahiptir. Bu kavram MMP'lerin substrat odaklı isimlendirilmesine neden olmuştur. Kollajenaz; sağlam fibriler kollajeni, jelatinaz; denatüre kollajeni (jelatin) ve metalloelastaz; elastini yıkar. MMP'ler genellikle çoklu substratları yıkar. Yeni üyelerin katılımı ile sürekli genişleyen bu enzim ailesinin bugüne kadar klonlanmış ve sekanslanmış 66'dan fazla üyesi bulunmaktadır.²² Bu üyeler substrat özgüllüklerine göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilizinler, membran tipi MMP'ler ve diğerleri olmak üzere altı alt grupta toplanmışlardır (Tablo 1).^{17,23}

PERİODONTAL ENFLAMASYONDA MMP'LER

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalığın gelişmesinde temel rol oynamaktadır.^{16,24,25} Periodontal yıkım biofilimde organize olan gram negatif aneorobik bakterilerin oluşturduğu hasar sonucu enflamatuvar yanıtın artmasıyla meydana gelir.¹⁹⁻²³ Dental plaktaki periodontopatolojik bakterilerin metabolitler, enzimler ve toksinleri ile doku yıkımının esas sorumlusu olan konak immün yanıtını başlattığı düşünülmektedir. Konak dokuya ait hücreler proenflamatuvar mediyatorları, prostoglandinleri ve çeşitli proteinazları üretirler.^{16,25-27} Bakteri membranından kaynaklı LPS'ler; konak epitel hücrelerinden IL-1, IL-8, tümör nekroz faktör- α , prostaglandinler ve proteazlar gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını aktive etme kapasitesine sahiptirler.^{16,24-30} Periodontal enflamasyon durumunda periodonsiyumdaki periodontal ligament



Tablo 1. MMP enzimlerinin substrat özgüllüklerine göre sınıflandırılması.

| Grup adı | Tanımlayıcı isim | Numara | Temel substrat |
|---------------------------------------|-------------------------|--------|--|
| 1.Kollajenazlar | interstisyel kollajenaz | MMP-1 | Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG |
| | Nötrofil kollajenaz | MMP-8 | Kollajen Tip 1, 2, 3, PG |
| | Kollajenaz 3 | MMP-13 | Kollajen Tip 1, 2, 3 |
| | Kollajenaz-4 | MMP-18 | Kollajen I |
| 2.Jelatinazlar | Jelatinaz A | MMP-2 | Jelatin, kollajen IV, V, VII; Jelatinazlar X, XI, elastin |
| | Jelatinaz B | MMP-9 | Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG |
| 3.Stromelisinler | Stromelisin 1 | MMP-3 | PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X |
| | Stromelisin 2 | MMP-10 | PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X |
| | Stromelisin 3 | MMP-11 | PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X |
| 4.Membran MMP'ler (MT-MMP'ler) | MT1-MMP | MMP-14 | Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN |
| | MT2-MMP | MMP-15 | Agrekan, FN, laminin, tenaskin |
| | MT3-MMP | MMP-16 | Kollajen III, FN, jelatin |
| | MT4-MMP | MMP-17 | Jelatin |
| | MT5-MMP | MMP-24 | PG |
| | MT6-MMP | MMP-25 | Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin |
| 5.Matrilizinler | Matrilisin 1 | MMP-7 | Serin proteaz inhibitörleri |
| | Matrilisin 2 | MMP-26 | Kollajen IV, FN, jelatin, VN |
| 6.Diğerleri | Metaloelastaz | MMP-12 | Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN |
| | RASI-1 | MMP-19 | Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin |
| | Enamelisin | MMP-20 | Agrekan, amelogenin |
| | X-MMP | MMP-21 | Tanımlanmamıştır |
| | CA-MMP | MMP-23 | Tanımlanmamıştır |
| | CMMP | MMP-27 | Tanımlanmamıştır |
| | Eplisin | MMP-28 | Tanımlanmamıştır |

PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin

hücreleri ve diğer hücreler (gingival fibroblastlar, monosit/ makrofajlar, gingival sulkular epitel hücreleri/oral keratinositler, osteoblastlar/osteoklastlar ve endotelial hücreleri) proenflamatuar sitokinlerin, sisteinlerin, proteinazların ve MMP'lerin salınımını aktive ederler.^{16,24,25,27-30}

Kemik yıkımı periodontal hastalığın önemli özelliklerindedir.^{31,32} MMP'lerin kemik yıkımında önemli olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.³³ MMP'ler osteoklastların rezorpsiyon alanına ulaşmasında kritik rol oynarlar. MMP-9 ve MMP-14 bu olayda anahtar proteinazlar olarak rol alırlar.³¹

Ayrıca periodontal bağ dokusunun patolojik yıkımında aktif nötrofil kollajenazının direkt rolü olduğuna dair kanıtlar vardır.³⁴ Aktif nötrofil kollajenazındaki zamana bağlı önemli artış sadece ilerleyici periodontal yıkımın olduğu alanlarda gözlenir.³⁴ Makela ve arkadaşları,³⁵ MMP-9 ve MMP-2'nin de periodontal hastalıkta rolleri olduğunu göstermişlerdir.

MMP-8 ve PERİODONTAL HASTALIK

Geniş bir enzim ailesi olan MMP'lerin günümüzde 23'ünün insanlarda sentez edildiği gösterilmiştir.¹⁷ Substrat özgüllüklerine göre sınıflandırıldığında kollajenaz ailesinin bir üyesi olan MMP-8 (kollajenaz-2), periodontitisin de dahil olduğu birçok enflamatuvar hastalıkta doku yıkımında önemli roller oynamaktadır.³⁶

Dişeti, periodontal ligament ve alveoler kemik farklı tiplerde kollajen içermektedir. Tip 1 ve 3 kollajen periodontal dokulardaki kollajenin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. MMP ailesinin sadece yedi tanesi tip 1 kollajeni yıkabilmektedir. Bunlar; MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13 ve MMP-14'tür.²⁴ MMP-8, tip 1, 2 ve 3 kollajenlerin hepsini hidrolize etse de tip 1 kollajeni diğerlerine göre daha hızlı yıkıma uğratar ve periodontitisteki yıkımda esas kollajenazdır. MMP-8, kemik iliğindeki PMNL olgunlaşması sırasında sentezlendikten sonra glikozillenir ve spesifik subse-lüler granüllerde depolanır.^{17,26,37} MMP-8 nötrofillerin dışında sitokinle uyarılmış mezenseyal hücreler, gingival fibroblastlar, endotelial hücreler, odontoblastlar, epitel hücreleri, makrofajlar, kanserli hücreler ve plazma hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından da sentezlenebilmektedir.^{37,38}

MMP'lerin periodontal dokuların yıkımında anahtar medyatör olması nedeniyle periodontal dokulardaki ve DOS'taki varlığı günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. MMP-8'in latent formunun gingivitis ile ilişkili olduğu bulunurken periodontitisteki doku yıkımından aktif MMP-8'in sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{38,39} Ayrıca periodontitis ve peri-implantitisli hastaların DOS'unda baskın MMP olarak PMNL kaynaklı MMP-8 ve MMP-9 olduğu çalışmalarda rapor edilmiştir.^{40,41} Periodontitisli bireylerdeki DOS ve dişeti kollajenaz aktivitesinin, sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.^{38,42-44}



Kraft-Neumarker ve ark.,⁴⁵ generalize kronik periodontitisli hastalardan aldıkları DOS örneklerini ELİSA yöntemiyle incelemişler ve aktif MMP-8 seviyeleri ile periodontal cep derinliği arasında anlamlı bir ilişki belirlemişlerdir. İleri ataşman kaybının olduğu periodontitis hastalarında DOS'ta kollajenaz aktivitesinin artması,⁴⁶ bu kollajenazın doku yıkımında rol aldığını kanıtlayan önemli bir bulgudur.

Mäntylä ve ark.,⁴⁷ kronik periodontitisin tedavisi ve sonuçlarının izlenmesi için bir hasta başı testi olan MMP-8 testini geliştirip denemişlerdir. Sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli hastalardan oluşan üç gruptan toplam 207 bölgeden örnek alınmış ve DOS MMP-8 seviyeleri immünofluorometrik analizle incelenmiştir. Şiddetli periodontitisli bölgelerdeki DOS MMP-8 seviyeleri > 1mg/l çıkarak pozitif test sonucu ile sağlıklı ve gingivitisli alanlardan ayırt edilmiş ve MMP-8 seviyesindeki artış ya da değişimin periodontal tedavinin idamesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. Konopka ve arkadaşları,⁴⁸ 30 generalize kronik periodontitis 21 sağlıklı bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada ise DYT & KYD'nin DOS IL-1 β , IL-8 ve MMP-8 seviyelerine etkisini araştırmışlardır. DOS örnekleri tedavi öncesinde, tedavi sonrası 1. ve 4. haftada alınarak ELİSA ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde kronik periodontitis grubunda IL-1 β , IL-8 ve MMP-8 seviyeleri yüksek bulunurken periodontal tedavi sonrası bu medyatörlerin anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Eltas ve Orbak⁴⁹ tarafından Nd:YAG lazerin DYT & KYD ile kombine kullanıldığı diğer bir çalışmada ise periodontal tedavinin IL-1 β ve MMP-8 üzerine etkileri incelenmiştir. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 3 ve 9. aylarda olmak üzere generalize kronik periodontitisli 20 hastadan alınan DOS örneklerinde IL-1 β ve MMP-8 seviyeleri ELİSA ile ölçülmüştür. Diş yüzeyi temizliği & kök yüzeyi düzleştirilmesi ile beraber uygulanan Nd:YAG tedavisinin uzun dönemde klinik ataşman seviyesi, sondlama cep derinliği ve gingival indeks gibi klinik parametrelerdeki olumlu etkisinin yanında DOS IL-1 β ve MMP-8 seviyelerinde de önemli ölçüde düşüş göstermiştir. Literatürde periodontal hastalıklarda artan kollajenaz aktivitesinin başarılı bir periodontal tedavi ile azaldığı görülmektedir.^{38,42,50} Periodontal enflamasyon esnasında DOS'ta veya ağız çalkalama örneklerindeki kollajenaz seviyesi veya MMP seviyesi patolojik periodontal kollajen katabolizmasının derecesini yansıtmaktadır ve diagnostik değere sahip olabilir.^{38,42,44,50} Çalışmalarda MMP-8'in periodontal yıkımdaki önemi üzerine dikkat çekilmiş ve DYT & KYD

ile MMP-8 seviyelerinde anlamlı azalmaların ve klinik iyileşmelerin olduğu gözlenmiştir. DOS MMP-8 seviyelerindeki azalma, bu enzimin mevcut periodontal hastalığın potansiyel bir göstergesi olabileceğini düşündürürken hastalığın geleceğiyle ilgili belirleyici de olabilir.^{47,51} MMP-8 için spesifik immünoanalizler geliştirilmiş ve refraktör periodontitisin şiddetini göstermek için kullanılmıştır.^{52,53}

Sonuç olarak literatürdeki bilgiler dahilinde periodontal dokulardaki patofizyolojik kollajen yıkımında aktif rol oynayan MMP-8'in DOS ve doku seviyelerinin periodontal doku yıkımının önemli bir göstergesi olduğu açıkça görülmektedir. Periodontal enflamasyonla ilişkili MMP'lerin doku yıkımını ve koruyucu immün fonksiyonları düzenleyen birçok fonksiyon göstermesi nedeniyle DOS ve peri-implant oluk sıvısı gibi ağız sıvılarında MMP'lerden teşhis aracı olarak faydalanılması düşünülebilir. Oral sağlığın idamesinde MMP'lerin rollerinin belirlenebilmesi için uzun dönemli klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Orbak R, Zihni M. Periodontal Hastalığın Başlangıç Tedavisi, Karşılaşılan Komplikasyonlar Ve Bu Komplikasyonların Giderilme Stratejileri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2006;16:33-41.
2. Çakmak H, Marakoğlu İ. İnterlökin-1 Ve Periodontal Hastalık Patogenezindeki Rolü. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2002;12:70-81.
3. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. J Periodontol 1998;69:269-78.
4. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. Periodontology 2000 2007;43:278-93.
5. Çetiner E, Engel MU. Periodontal Teşhiste Hastalığa Ait Potansiyel Markerlar. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2000;10:66-72.
6. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. Clin Microbiol Rev 2001;14:727-52.
7. Yıldırım TT, Kaya FA. Agresif periodontitis. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2011, Supplement 4:15-23.
8. Offenbacher S: Periodontal diseases. pathogenesis. Ann Periodontol 1996;1:821-78.
9. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC: Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. Cytokine 2005;31:34-40.



10. Borges I, Jr., Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Frode TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm* 2007;2007:45794.
11. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008;79:1585-91.
12. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997;14:216-48.
13. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J* 1998;12:1075-95.
14. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274:21491-4.
15. Lambert E, Dasse E, Haye B, Petitfrere E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:187-98.
16. Sorsa T, Tjaderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*. 2004;10:311-8.
17. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39.
18. Butler GS, Overall CM. Matrix metalloproteinase processing of signaling molecules to regulate inflammation. *Periodontol* 2000 2013;63:123-48.
19. Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:617-29.
20. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol*. 2001, 13:534-40.
21. Çağlayan G. *Periodontoloji*. 1. Baskı; İstanbul: 2010. p. 116-7.
22. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-23.
23. Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:2571-80.
24. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003;31:77-104.
25. Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol* 2000 2000;24:153-92.
26. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*. 1989;320:365-76.
27. Cox SW, Eley BM, Kiili M, Asikainen A, Tervahartiala T, Sorsa T. Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis*. 2006;12:34-40.
28. Ding Y, Haapasalo M, Kerosuo E, Lounatmaa K, Kotiranta A, Sorsa T. Release and activation of human neutrophil matrix metallo- and serine proteinases during phagocytosis of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *J Clin Periodontol*. 1997;24:237-48.
29. Ding Y, Uitto VJ, Haapasalo M, Lounatmaa K, Konttinen YT, Salo T, Grenier D, Sorsa T. Membrane components of *Treponema denticola* trigger proteinase release from human polymorphonuclear leukocytes. *J Dent Res*. 1996;75:1986-93.
30. Hanemaaijer R, Sorsa T, Konttinen YT, Ding Y, Sutinen M, Visser H, van Hinsbergh VW, Helaakoski T, Kainulainen T, Ronka H, Tschesche H, Salo T. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor-alpha and doxycycline. *J Biol Chem*. 1997;272:31504-9.
31. Delaisse JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Blavier L. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech*. 2003;61:504-13.
32. Parikka V, Vaananen A, Risteli J, Salo T, Sorsa T, Vaananen HK, Lehenkari P. Human mesenchymal stem cell derived osteoblasts degrade organic bone matrix in vitro by matrix metalloproteinases. *Matrix Biol*. 2005;24:438-47.
33. Inui T, Ishibashi O, Origane Y, Fujimori K, Kokubo T, Nakajima M. Matrix metalloproteinases and lysosomal cysteine proteases in osteoclasts contribute to bone resorption through distinct modes of action. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;258:173-8.
34. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjaderhane



- L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand.* 2007;65:1-13.
35. Makela M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res.* 1994;73:1397-406.
36. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T. Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80:1307-14.
37. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Ronka H, Sorsa T, Salo T, Tjaderhane L. The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. *J Dent Res.* 2000;79:77-84.
38. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun.* 1999;67:2319-26.
39. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S, Haffajee A. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol* 2010;81:89-98.
40. Golub LM, Ryan ME, Williams RC. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dent Today.* 1998;17:102-9.
41. Golub LM, Wolff M, Roberts S, Lee HM, Leung M, Payonk GS. Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes. *J Am Dent Assoc.* 1994;125:163-71.
42. Sorsa T, Mantyla P, Ronka H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, Kinane DF, Salo T, Golub LM, Teronen O, Tikanoja S. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:130-40.
43. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2004;36:59-97.
44. Nomura T, Ishii A, Oishi Y, Kohma H, Hara K. Tissue inhibitors of metalloproteinases level and collagenase activity in gingival crevicular fluid: the relevance to periodontal diseases. *Oral Dis.* 1998;4:231-40.
45. Kraft-Neumarker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mantyla P, Sorsa T, Netuschil L. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47:121-8.
46. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res.* 1995;30:23-33.
47. Mantyla P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontal Res.* 2003;38:436-9.
48. Konopka L, Pietrzak A, Brzezinska-Blaszczyk E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1beta, interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47:681-8.
49. Eltas A, Orbak R. Effect of 1,064-nm Nd:YAG laser therapy on GCF IL-1beta and MMP-8 levels in patients with chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2012;27:543-50.
50. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mantyla P, Ronka H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2000;27:366-9.
51. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, Mantyla P. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res.* 2003;38:400-4.
52. Soder B. Neutrophil elastase activity, levels of prostaglandin E2, and matrix metalloproteinase-8 in refractory periodontitis sites in smokers and non-smokers. *Acta Odontol Scand.* 1999;57:77-82.
53. Soder B, Jin LJ, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29:384-91.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özay USLU
İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
44280, Malatya/TÜRKİYE
Telefon: +90 422 3411100/6254
Fax: 0422 3411107
E-posta: mustafaozayuslu@hotmail.com

