

Gingiviste Bir Biyobelirteç Olarak MMP-8'in Tükürük Seviyelerinin Meta Analizi

Meta-Analysis of Salivary Levels of MMP-8 as a Biomarker for Gingivitis

Ahmet Mert NALBANTOĞLU¹ <https://orcid.org/0000-0002-0505-867X>
Zerrin BARUT² <https://orcid.org/0000-0002-6289-5562>

¹Antalya Bilim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Antalya

²Antalya Bilim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Antalya

Atıf/Citation: Nalbantoğlu A.M., Barut, Z., (2023). Gingiviste Bir Biyobelirteç Olarak MMP-8'in Tükürük Seviyelerinin Meta Analizi. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2023; KORUYUCU DİŞHEKİMLİĞİ VE MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR ÖZEL SAYI, 79-85

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: AMAÇ: Tükürükten biyobelirteçlerin tespit edilmesi minimal invaziv diş hekimliği kapsamında değerli veriler sağlar. Bu çalışmanın amacı, gingiviste MMP-8'in tükürük seviyesinin artışının meta-analiz ile incelenmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: YÖNTEM: Pubmed ve Scopus veri tabanları elektronik olarak tarandı. Dahil edilme kriterlerine uygun çalışmalar bu meta-analize dahil edildi. Dahil edilen çalışmalar bias riskini ve heterojenite/homojenlik incelendi. Meta-analiz için, tükürükteki MMP-8 ve gingivitis arasındaki ilişkinin tespitinde rastgele etki modeli uygulandı.

BULGULAR: BULGULAR: Arama stratejisine göre 900 makale bulundu, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine göre toplamda 6 makale analize dahil edildi. Meta analiz tükürükteki MMP-8 seviyesi ve gingivitis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: SONUÇ: Bu meta analiz tükürükteki MMP-8'in gingivitis hastalığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir ve MMP-8'in potansiyel tanısal biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meta analiz, tükürük, MMP-8, gingivitis

ABSTRACT

INTRODUCTION: INTRODUCTION: Detection of biomarkers from saliva provides valuable data in the context of minimally invasive dentistry. The aim of this study was to examine the meta-analysis of increased salivary levels of MMP-8 in gingivitis.

METHODS: METHODS: Pubmed and Scopus databases were electronically searched. Studies that met the inclusion criteria were included in this meta-analysis. Included studies were analyzed for risk of bias and heterogeneity/homogeneity. For the meta-analysis, a random effect model was applied to determine the association between salivary MMP-8 and gingivitis.

RESULTS: RESULTS: According to the search strategy, 900 articles were found, and a total of 6 articles were included in the analysis according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis showed a statistically significant association between salivary MMP-8 levels and gingivitis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: CONCLUSION: This meta-analysis showed that salivary MMP-8 is associated with gingivitis and concluded that MMP-8 may be a potential diagnostic biomarker.

Keywords: Meta analyse, saliva, MMP-8, gingivitis

GİRİŞ

Toplumun temel sağlık bileşenlerinden olan ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır. Sağlıklı dişlerin varlığı hem fonksiyon hem de estetik açısından önemlidir ve koruyucu diş hekimliği bu sağlıklı durumunun sürülmesinin temel yapı taşlarındandır. Koruyucu diş hekimliği hastalıkları önlemek, erken teşhis ve tedavi süreci için önemli bir rol oynar. Bu nedenle gingivitis gibi yaygın bir hastalık koruyucu diş hekimliği uygulamalarının merkezinde yer almaktadır.

Mikrobiyal dental plak ile ilişkili, geri döndürülebilir inflamatuvar bir hastalık olan gingivitisin prevalansı oldukça yüksektir ve progresif özelliği nedeniyle tedavi edilmemesi halinde periodontitise ilerleyebilir.² Temel ağız hijyeni prosedürlerinin düzenli bir şekilde uygulanması ile yaklaşık 1 hafta sonra düzelme göstermesi koruyucu diş hekimliği prosedürlerin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.¹ Bakteri plağının neden olduğu plak ile ilişkili gingivitis bu hastalığın en sık görülen şeklidir.³ Farklı konak yanıtlarının, gingivitisin prognozunun belirlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.⁴

Matriks metaloproteinaz (MMP) enzim ailesi inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynar. İnsanlarda genetik olarak farklı yirmi üç MMP tanımlanmıştır. Kalsiyuma bağımlı çinko içeren bu endopeptidaz ailesi antiinflamatuvar ve doku yıkıcı bir role sahip olduğu için çok sayıda farklı hastalık ve durumun patogeneğinde rol almaktadır. Ayrıca patolojik süreçlerin yanı sıra doku gelişimi ve yeniden şekillenmesinde de önemli bir rol oynar.⁵ MMP'ler latent proformlarda üretilir ve molekül yapılarına bağlı olarak hücre dışı veya hücre içi olarak aktive edilir.⁶ Literatürdeki çalışmalara göre MMP-8, diğer türler ile kıyaslandığında periodontal hastalıklarla yakından ilişkilidir.^{7,8}

Hüresel düzeyde bakteriyel ürünlere ve lipopolisakaritlere maruziyet, sitokin ve interlökin gibi inflamatuvar araçların salgılanmasını teşvik eden monosit/makrofajların aktivasyonuna sebep olur ve bu durum MMP salımı ile sonuçlanır.^{8,11} Birçok hücre tipi tarafından eksprese edilen MMP-8'in, inflamatuvar periodontal hastalıklarda doku yıkımına ve yeniden şekillenme olaylarına önemli ölçüde katkıda bulunan ana kollajenaz olduğu kabul edilmektedir ve hastalık durumunda tükürük ile diş eti oluğu sıvısında miktarı artar.^{9,10}

Tükürük kolayca erişilebilen bir biyolojik sıvıdır ve hastalıkla ilgili çeşitli biyobelirteçler içerir, bu da onu potansiyel bir teşhis aracı haline getirir. Tükürüğün tamamı üç çift majör tükürük bezinden (parotis, submandibular ve sublingual) ve çok sayıda küçük tükürük bezinden salgılanır.¹² Normal koşullarda günlük tükürük üretimi 0.5 ile 1.5 L arasındadır. Tükürüğün bileşenlerinin %98'i su, %2'si ise elektrolitler, mukus, antibakteriyel bileşikler ve çeşitli enzimlerdir.

Literatürde MMP-8'in periodontitis ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma varken gingivitis hastalarında MMP-8 düzeylerine ilişkin sınırlı veri bulunmak-

tadır. Tükürük toplamanın invaziv olmayan bir işlem olması ve inflamatuvar ve hastalığa özgü biyomarkerların belirlenmesindeki rolü önemlidir. Bu çalışmanın amacı, gingivitisli ve sağlıklı bireylerden, toplanmış tükürüklerde, biyobelirteç olarak MMP-8 ölçümüne ilişkin mevcut tüm bilimsel yayınları toplamak ve bu belirtecin konsantrasyonunun sağlıklı bireyler ile gingivitisli bireyler arasındaki farkı meta-analiz yöntemi ile incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu sistematik inceleme kapsamında, aşağıdaki bileşenlerden oluşan odaklanmış bir araştırma sorusu formüle edilmiştir; (i) Vaka: Gingivitis bireyler (ii) Karşılaştırma: Gingivitisli bireyler ve sağlıklı bireyler (iii) Sonuç: Tükürükte MMP-8 konsantrasyonu. Arama stratejisi ve makale seçiminde dilden bağımsız olarak bu meta analiz konusunu ile yakın ilişkili çalışmaları belirlemek için PubMed ve Scopus veritabanlarında 2000-2023 tarihleri arasında aramalar yapıldı. Arama stratejisinde "gingivitis" AND "biomarker" AND "saliva" anahtar kelimelerin birleşimi kullanıldı. Hangi makalelerin incelemeye dahil edileceği veya incelemeye çıkarılacağı konusunda fikir birliğine varmaları için araştırmacılar kalibre edildi. Kalibre edilmiş iki araştırmacı (AMN ve ZB) makaleleri bağımsız olarak inceledi ve seçti. Araştırmacılar arası güvenilirliği ölçmek için Cohen'in kappa testi kullanıldı. İlk tarama, başlıkların ve özetlerin okunmasıyla gerçekleştirildi. Bilgilerin yetersiz olması durumunda metnin tamamı okunduktan sonra karar verildi.

İnsan üzerinde gerçekleştirilen, plağa bağlı gingivitis inceleme ve sistemik hastalık bulunmayan klinik çalışmalar dahil edildi. Gingivitis sistemik hastalıkla ilişkilendiren, hamile kadınlar ve çocuk veya ergenlerle ilgili çalışmalar ile in vitro ve hayvan çalışmaları dahil edilmedi. Plağa bağlı gingivitis dışındaki periodontal hastalıkları ele alan, kontrol grubu olmayan veya mevcut incelemenin amacı dışındaki değişkenleri inceleyen çalışmalar da dahil edilmedi. Ayrıca, MMP-8 analizini tükürük dışında diş eti oluğu sıvısı veya kan gibi herhangi bir analit kullanarak gerçekleştiren çalışmalar da dahil edilmedi. Dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerine göre elde edilen veriler toplandı. İlk taramalarda konumuz ile ilgili 932 makale tespit edildi. Derleme ve vaka sunumları (666), iki ver tabanında çakışan makaleler (197), materyal ve metod yönünden uyumsuz çalışmalar (63) çıkarıldığında toplam 6 araştırma makalesi meta analiz çalışmamıza dahil edildi. Her makalenin yazarları ve yayın yılı, çalışma türü, örneklem büyüklüğü, tükürük toplama yöntemi, kontrol ve gingivitis gruplarında MMP-8 düzeyleri kaydedildi.

Çalışmalar rastgele etkiler modeli kullanılarak birleştirilmiştir. Etki tahmininin anlamlılığı, p-değeri 0,05'ten küçük olduğunda Z testi kullanılarak belirlenmiştir. Heterojenlik, Q testinin p-değeri ve I² değeri ile değerlendirilmiştir. Q testi p-değerinin 0,1'in altında olması heterojenliği göstermiş, I² %25 ile %50 arasındaysa hafif, %50 ile %75 arasındaysa orta ve

%75'in üzerindeyse yüksek olarak kategorize edilmiştir. Orman grafikleri meta-analizleri görsel olarak temsil etmek için kullanılırken, huni grafiği yayın yanlılığını göstermek için kullanılmıştır ve hesaplamalar Egger'in regresyon kesişimini ve ilişkili p değerini içermektedir.

BULGULAR

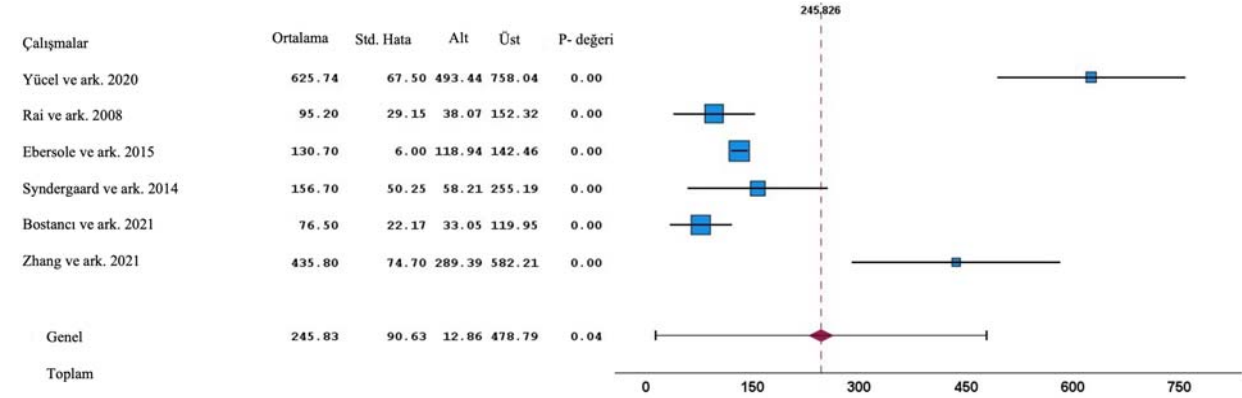
Gingivitisli bireylerdeki ortalama MMP-8 seviyelerini değerlendirmek ve bunları sağlıklı bireyler ile karşılaştırmak için çoklu meta-analizler gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen araştırmaların niteliksel analizi Tablo 1'de gösterilmektedir.

Sağlıklı bireylerde ortalama MMP-8 konsantrasyonunun orman grafiği Şekil 1'de gösterilmektedir. Şekil 1'de, sağlıklı bireylerde MMP-8 konsantrasyonunun tahmini, meta-analize dahil edilen 6 çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Sağlıklı bireylerde MMP-8 konsantrasyonu için homojenlik, heterojenlik ve Egger regresyonu sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Meta-analize dahil edilen çalışmaların sentezi önemli derecede heterojenlik ortaya koymuştur (Q testi=78.18, p=0.001, I²=%99.0). Sağlıklı bireylerde tükürük MMP-8 düzeyleri 245,83 ng/ml olarak belirlenmiş olup, %95 güven aralığı 12,86 ile 478,79 ng/ml arasındadır.

Tablo 1: Altı çalışmanın niteliksel analizi.

Çalışma Araştırmacılar/yıl	Çalışma tipi	N: yaş	Biyobelirteç	Sonuçlar MMP-8 (ng/ml)
Yücel ve ark. 2020 ⁹	Kesitesel	GİN:20; 36,55±5,97 SAĞ:23; 36,35±5,76	MMP-8	GİN:609,77±174,13 SAĞ:625,74±163,10
Rai ve ark. 2008 ⁷	Kesitsel	GİN:18; 36,1±9,3 SAĞ:15; 35,1±8,7	MMP-8	GİN:312±301,8 SAĞ:95,2±70,2
Ebersole ve ark. 2015 ⁸	Vaka kontrol	GİN:43; 27,8±4,5 SAĞ:65; 28,2±5,9	MMP-8	GİN:199,0±29,1 SAĞ:130,7±14,5
Syndergaard ve ark. 2014 ¹⁰	Vaka kontrol	GİN:40; 27,6±1,1 SAĞ:40; 26,3±3,05	MMP-8	GİN:208,2±194,2 SAĞ:156,7±121,9
Bostancı ve ark. 2021 ⁴	Kesitsel	GİN:31; 33,1±5,9 SAĞ:36; 33,7±6,7	MMP-8	GİN:272,4±403,2 SAĞ:76,5±53,7
Zhang ve ark. 2021 ⁵	Kesitsel	GİN:24; 26,32±4,02 SAĞ:25; 24,68±3,52	MMP-8	GİN:603,2±220,7 SAĞ:435,8±180,6

GİN: Gingivitis, SAĞ: Sağlıklı



Şekil 1: Sağlıklı bireylerde ortalama MMP-8 konsantrasyonunun orman grafiği.

Tablo 2: Sağlıklı kontrollerdeki MMP-8 konsantrasyonu için homojenlik, heterojenlik ve Egger regresyonunun sonuçları

Homojenlik Testi			
	Ki kare (Q istatistik)	df	p
Genel Toplam	78,181	5	<,001
Heterojenlik Ölçümleri			
Genel Toplam	Tau-kare	45841,620	
	H-kare	68,176	
	I-kare (%)	98,5	

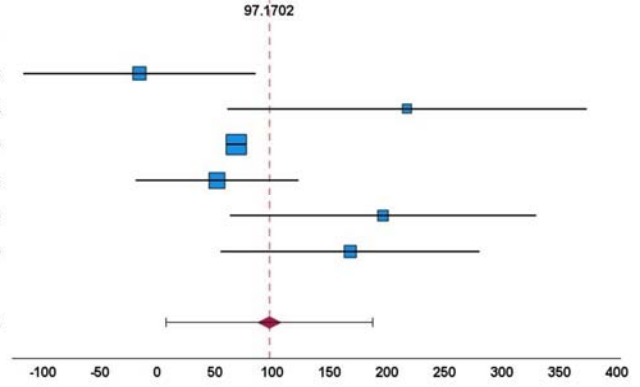
Gingivitis hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki ortalama MMP-8 konsantrasyonundaki farkların çalışma tipi olmadan ve çalışma tipi ile orman grafiği sırasıyla

Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir. Şekil 2'de, gingivitisli bireyler ile sağlıklı bireyler arasındaki ortalama MMP-8 tükürük konsantrasyonundaki hesaplanan fark 97,17 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu sonuç, 7,27 ile 187,07 arasında değişen %95 güven aralığıyla ilişkilendirilmiş ve gingivitis hastalarında MMP-8 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (Z testi=2,778, p=0,039). Bununla birlikte, gingivitis hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki MMP-8 konsantrasyonu için homojenlik, heterojenlik ve Egger regresyonu sonuçlarını gösteren Tablo 3'ten, meta-analizin önemli ölçüde heterojenlik gösterdiği bulunmuştur (Q testi=12.843, p=0.025, I²=%74.4).

Tablo 3: Diş eti iltihabı hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki MMP-8 konsantrasyonu için homojenlik, heterojenlik ve Egger regresyonunun sonuçları

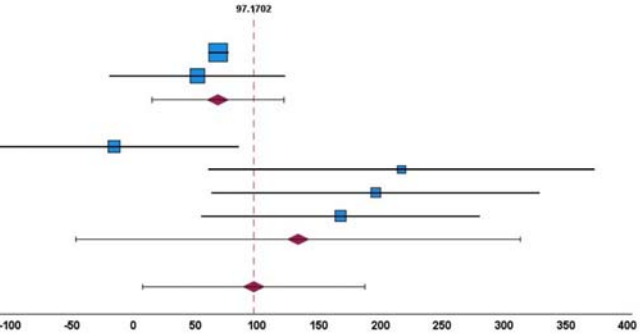
Homojenlik testi			
	Ki Kare (Q istatistik)	df	p
Genel Toplam	12,843	5	,025
Heterojenite Ölçümleri			
Genel Toplam	Tau-kare	4081,566	
	H-kare	3,905	
	I-kare (%)	74,4	

Çalışmalar	Ortalama	Std. Hata	Alt	Üst	P- değeri
Yücel ve ark. 2020	-15.97	51.46	-116.82	84.88	0.76
Rai ve ark. 2008	216.80	79.86	60.29	373.31	0.01
Ebersole ve ark. 2015	68.30	4.23	60.01	76.59	0.00
Syndergaard ve ark. 2014	51.50	36.25	-19.56	122.56	0.16
Bostancı ve ark. 2021	195.90	67.81	63.00	328.80	0.00
Zhang ve ark. 2021	167.40	57.50	54.69	280.11	0.00
Genel Toplam	97.17	34.97	7.27	187.07	0.04

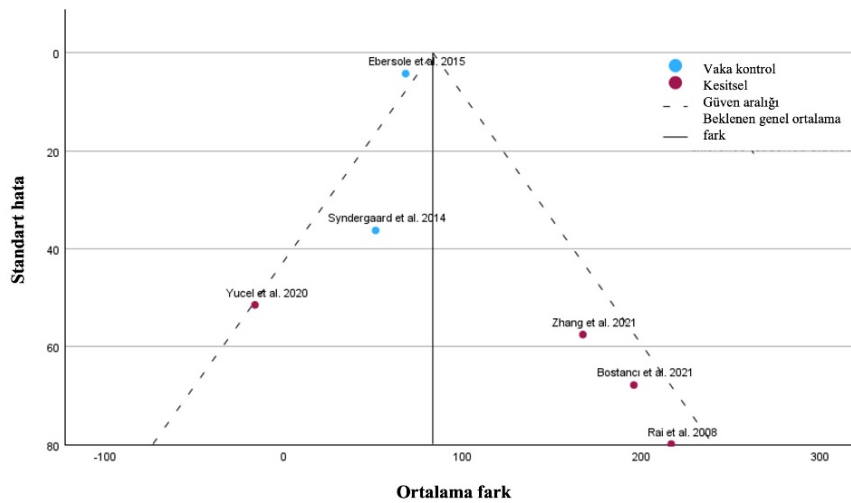


Şekil 2: Diş eti iltihabı hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki ortalama MMP-8 konsantrasyonundaki farklılıkları gösteren orman grafiği

Çalışma Tipi	Ortalama	Std. Hata	Alt	Üst	P- değeri	
Vaka Kontrol	Ebersole ve ark. 2015	58.30	4.23	60.01	76.59	0.00
	Syndergaard ve ark. 2014	51.50	36.25	-19.56	122.56	0.16
	Alt Grup genel Toplam	58.07	4.20	14.72	121.43	0.04
Kesitsel	Yücel ve ark. 2020	-15.97	51.46	-116.82	84.88	0.76
	Rai ve ark. 2008	216.80	79.86	60.29	373.31	0.01
	Bostancı ve ark. 2021	195.90	67.81	63.00	328.80	0.00
	Zhang ve ark. 2021	167.40	57.50	54.69	280.11	0.00
	Alt Grup Genel Toplam	133.08	56.53	-46.82	312.99	0.10
	Genel Toplam	97.17	34.97	7.27	187.07	0.04



Şekil 3: Diş eti iltihabı hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki ortalama MMP-8 konsantrasyonundaki farklılıkların çalışma türüne göre orman grafiği



Şekil 4: Huni grafiği

Tablo 4: Çalışma tipleri arası Egger's regresyon analizi.

Egger's Regression-Based Test ^{a,b}							
	Parametre	Katsayı	Std. Hata	t	p	95% Güven Aralığı	
						Alt	Üst
Kesitsel	(Sabit)	-340,708	257,2465	-1,324	,316	-1447,551	766,134
	SE ^c	7,518	4,0800	1,843	,207	-10,037	25,073
Genel toplam	(Sabit)	26,376	64,2394	,411	,702	-151,982	204,733
	SE ^c	1,694	1,3023	1,300	,263	-1,922	5,310

a. Random effects meta-regression with the Truncated Knapp-Hartung SE adjustment.

b. Regression Based Test cannot be computed for subgroup(s) StudyType = Case control.

c. Standard error

TARTIŞMA

Gingivitis, periodonsiyumun yumuşak dokularını etkileyen inflamatuvar bir durumdur. Gingivitisin patogenezinde bakteriyel plağa karşı inflamatuvar ve immün reaksiyonlar başlıca rolleri oluşturur. Gingivistide görülen inflamatuvar doku yıkımının; nötrofillerin, reaktif oksijen türlerinin ve enzimlerin serbest kalmasına neden olan mikrobiyal plağa karşı inflamatuvar ve immün yanıtın bozulmasının bir sonucu olduğu bilinmektedir.

Plağa bağlı gingivitisin ana sebebi olan mikrobiyal dental plakta bulunan patojenler; konak immün hücrelerinin periodontal dokulara penetre olmaları ve dokuda toplanmaları için uyarma yeteneğine sahiptir. Proinflamatuvar sitokinler gibi konakçı kaynaklı inflamatuvar protein belirteçleri ve miyeloperoksidaz, elastaz ve MMP'ler dahil enzimler, plak birikimine yanıt olarak üretilir ve birikir. İnflamatuvar hasarın gelişiminde önemli bir rol oynayan polimorfonükleer nötrofil gibi inflamatuvar hücreler periodontal dokulara penetre olur. Doku yıkımının en önemli mediatörleri arasında sayılan MMP enzimlerinin salımı aktifleşir.

Kolajenolitik özellik gösteren MMP-8, periodontal hastalıkların şiddeti ve ciddiyetiyle ilişkilendirilir. MMP ailesi öncelikli olarak matriks parçalayıcı bir rol oynasa da, bu nötr proteinazlar aynı zamanda inflamatuvar ve immün yanıtları da modüle edebilir.^{14,15} Yapılan hayvan çalışmalarında, MMP-8'in kronik enfeksiyonun neden olduğu inflamatuvar durumlarda merkezi bir aracı olduğu ve klasik doku yıkıcı özelliklerine ek olarak anti-inflamatuvar ve immün-modulator özelliklerinin de olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁸ MMP-8, diş eti dokusunda, diş eti oluğu sıvısında (DOS), peri-implant oluğu sıvısında (PIOS) ve tükürükte bulunan ana interstisyel kollajenaz türüdür.¹⁹ Sorsa ve arkadaşları kronik periodontitisli hastalarda, MMP-8 seviyelerinin progresyon epizotları ve tedavi yanıtları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁹ MMP-8'in özellikle tükürükte yükselmesi, gingival hastalığın teşhis ve tedavi planlamasında invaziv olmayan bir yöntemle elde edilmesi nedeniyle, klinik uygulamalar için önemli bir veri sağlar.

Tükürük, lokal olarak üretilen veya diş eti dokularındaki dolaşım sisteminden elde edilen bir dizi

önemli proteini içeren, kolayca erişilebilen bir biyolojik sıvıdır.²⁰ Bu nedenle tükürük, çeşitli ağız ve sistemik hastalıkların, özellikle periodontal hastalık türlerinin, tanısal değerlendirmesinde önemli bir araç haline gelmiştir.^{20,21} Periodontitis ile ilişkili tükürük biyobelirteçlerinin verilerinin mevcut olmasına rağmen, tükürükte diş eti iltihabı ile ilişkili olarak tanımlanan benzersiz biyobelirteçlerin sayısı, periodontoloji literatüründe kısmen eksiktir.^{22,23} Tükürük toplam proteini, albümin, MMP-8, IL-6 ve IL-8'in yüksek konsantrasyonlarının diş eti iltihabı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.²⁴ Deneysel gingivitis sırasında DOS'ta yüksek konsantrasyonlarda çeşitli biyobelirteçlerin varlığı tespit edilmiştir.²⁵

Çeşitli sistemik ve lokal ağız hastalıklarda, çeşitli biyobelirteçlerin tükürükteki yüksek seviyelerde bulunması, bu hastalıkların tanı sürecinde önemli veriler sağlayabilir. Ancak tükürüğün niteliksel ve niceliksel içeriği, pek çok parametreden etkilenir, bu yüzden belirli bir hastalığa ait biyobelirteçlerin belirlenmesinde tükürük toplama yöntemlerinin ve tükürük toplama zamanının ve hasta grubunun standardize edilmesi sonuçları yakından ilgilendirir.

Periodontoloji literatüründe periodontal hastalık bulguları ile ilgili fazlasıyla çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları potansiyel biyobelirteçlerin tespiti için oldukça kıymetli olsa da bu araştırmaların dizaynındaki hassasiyetler sonuçları etkileyebilir. Gingivitisin inflamatuvar profiliyle ilgili olarak, literatürdeki araştırmacılar MMP-8'nin tükürük konsantrasyonlarının gingivitis olan bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir.^{4,5,7,13,23} Bu meta-analiz sonucuna göre de, MMP-8'in gingivistide, sağlıklı bireylere göre artışı anlamlıydı. Antiinflamatuvar ve immünmodulator etkisi nedeniyle, MMP-8'in inflamatuvar bir hastalık olan gingivistide yükselmesi beklenen bir durumdur. Bu durum, MMP-8 in uzun süreli ve yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bu biyomoleküllerinin gingivitisin periodontitise ilerlemesine katkıda bulunabileceği fikriyle tutarlıdır. Birçok çalışma gingivitisli bireylerin tükürük MMP-8 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerden daha

yüksek olduğunu, ancak periodontitisli bireylerden daha düşük olduğunu bulmuşlardır.^{5,8,10} Bu durum MMP-8 seviyelerinin doku yıkımının derecesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Deneysel olarak oluşturulmuş bir gingivitis çalışması 0,7,14,21 ve 35 günlük dönemlerde MMP- 8 seviyesinin kademeli olarak arttığını göstermiştir.²³ Bizim çalışmamız, bu deneysel çalışma ile örtüşen bir şekilde MMP-8 seviyelerini sağlıklı grup ile kıyaslandığında anlamlı ölçüde yüksek bulmuştur.

Bu çalışmada, MMP-8 konsantrasyonlarının dağılımı, gruplarda geniş bir aralıkta izlenmiştir. Çalışma tipleri, örnek toplama yöntemi, saklama ve değerlendirme koşulları bu geniş aralığın oluşmasına sebep olabilir.

KAYNAKLAR

1. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177–187.
2. Schätzle M, Faddy MJ, Cullinan MP, et al. The clinical course of chronic periodontitis: V. Predictive factors in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36:365–371.
3. Bogren A, Teles R, Torresyap G, Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J. A three-year prospective study of adult subjects with gingivitis. I: Clinical periodontal parameters. *J Clin Periodontol* 2007;34(1):1-6.
4. Bostanci, N., Mitsakakis, K., Afacan, B. et al. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci Rep* 2021; 11: 6406.
5. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, Cai Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):266.
6. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol. Chem.* 1997;378:151–160.
7. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci.* 2008 Mar;50(1):53-6.
8. Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;19(5):62.
9. Keles Yucel ZP, Afacan B, Emingil G, Tervahartiala T, Kose T, Sorsa T. Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis. *J Periodontal Res.* 2020;55(6):887-894.
10. Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol.* 2014;85(8):295-303.
11. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e7.
12. Veerman E.C., van den Keybus P.A., Vissink A., Nieuw Amerongen A.V. Human glandular salivas: Their separate collection and analysis. *Eur. J. Oral Sci.* 1996;104:346–352
13. Lee Y.H., Wong D.T. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *Am. J. Dent.* 2009;22:241–248
14. Balbín M, Fueyo A, Tester AM, Pendás AM, Pitiot AS, Astudillo A, et al. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice. *NatGenet* 2003;35:252–7.
15. Owen CA, Hu Z, Lopez-Otin C, Shapiro SD. Membrane-bound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase. *J Immunol* 2004;172:7791–803.
16. Gueders MM, Balbin M, Rocks N, Foidart JM, Gosset P, Louis R, et al. Matrix metalloproteinase-8 deficiency promotes granulocytic allergen-induced airway inflammation. *J Immunol* 2005;175:2589–97.
17. Kuula H, Salo T, Pirilä E, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Uitto VJ, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun* 2009;77:850–9.
18. Korpi JT, Åström P, Lehtonen N, Tjäderhane L, Kallio-Pulkinen S, Siponen M, et al. Healing of extraction sockets in collagenase-2 (matrix metalloproteinase--deficient mice. *Eur J Oral Sci* 2009;117:1–7.
19. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 2004;10:311–8.

20. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers Med* 2010;4:171-189.
21. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: Current state and future directions. *Periodontol* 2000 2009;50:52-64.
22. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha: A salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? *J Periodontol* 2009;80:106-113.
23. Nascimento GG, Baelum V, Sorsa T, Tervahartiala T, Skottrup PD, López R. Salivary levels of MPO, MMP-8 and TIMP-1 are associated with gingival inflammation response patterns during experimental gingivitis. *Cytokine*. 2019;115:135-141.
24. Lee A, Ghaname CB, Braun TM, et al. Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. *J Periodontol* 2012;83:79-89.
25. Andriankaja OM, Barros SP, Moss K, et al. Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E(2) among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2009;80:307-316.