

PENGGUNAAN DOKSISIKLIN *HYCLATE* SEBAGAI INHIBITOR Matriks METALLOPROTEINASE PADA TERAPI TAMBAHAN PERIODONTITIS

Risma Aprinda Kristanti

Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maliki Malang

E-mail: risma_kristanti@yahoo.com

ABSTRACT

Terbit.com Daily has reported that the prevalence of periodontitis increases related with age person. Found that 35,7% of patients with periodontitis in the group 30-39 years old to 66,5% in the group 50-59 years old, increase 89,2% in the group 80-90 years old. Periodontitis that commonly found is a chronic periodontitis which is occurs in individuals older than 45 years, but can also be found in children.

The main characteristic of periodontitis is the damage of the periodontal connective tissue, alveolar bone, and the movement of the junctional epithelium to the apical. Bacterial components may directly or indirectly cause tissue damage. Inflammatory mediators product such as proteinases, cytokines, and prostaglandins are part of the host response that can also cause tissue damage. Matrix metalloproteinase (MMP) is a proteinase that can cause periodontal tissue damage by disrupting the extracellular matrix molecules in periodontal tissues. Since is known that MMP has a role in various pathological processes, therapy to inhibit activity MMP in pathological processes has developed. MMP inhibitors will be a useful adjunct therapy for the treatment of periodontal disease. Many products have been introduced as an MMP inhibitor, for example: tetracycline and various derivatives, such as doxycycline and minocycline which are capable of inhibiting the activity of several classes of MMPs. Doxycycline has the ability to inhibit the increase in collagenase activity that is pathological in subgingival and prevent periodontitis to become more severe.

Keywords: *doxyxycline, matriks metalloproteinase, periodontitis*

A. PENDAHULUAN

Harian Terbit.Com melaporkan bahwa periodontitis mempunyai prevalensi yang meningkat dengan bertambahnya usia seseorang. Ditemukan 35,7% penderita periodontitis pada kelompok usia 30-39 tahun menjadi 66,5% pada kelompok usia 50-59 tahun. Bahkan 89,2% pada kelompok usia 80-90 tahun. Periodontitis yang banyak ditemukan adalah periodontitis kronis yang umum terjadi pada individu berusia lebih dari 45 tahun, tetapi dapat juga ditemukan pada

anak-anak (Harian Terbit.Com, 2005).

Ciri utama dari periodontitis adalah kerusakan pada jaringan ikat periodontal, tulang alveolar, dan penurunan *junctional epithelium*. Komponen bakteri dapat secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan kerusakan jaringan. Mediator inflamasi yang diproduksi seperti proteinase, sitokin, dan prostaglandin merupakan bagian dari respon *host* yang juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan. Matriks Metalloproteinase (MMP) merupakan proteinase

yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan periodontal dengan cara merusak molekul matriks ekstraseluler pada jaringan periodontal. (Carranza et al, 2002).

Sejak diketahui bahwa MMP memiliki peran dalam berbagai proses patologik, maka usaha mengatasi keterlibatan MMP dalam proses patologik ditujukan pada pengembangan inhibitor untuk melawan aktivitas MMP. (Preshaw et al, 2004)

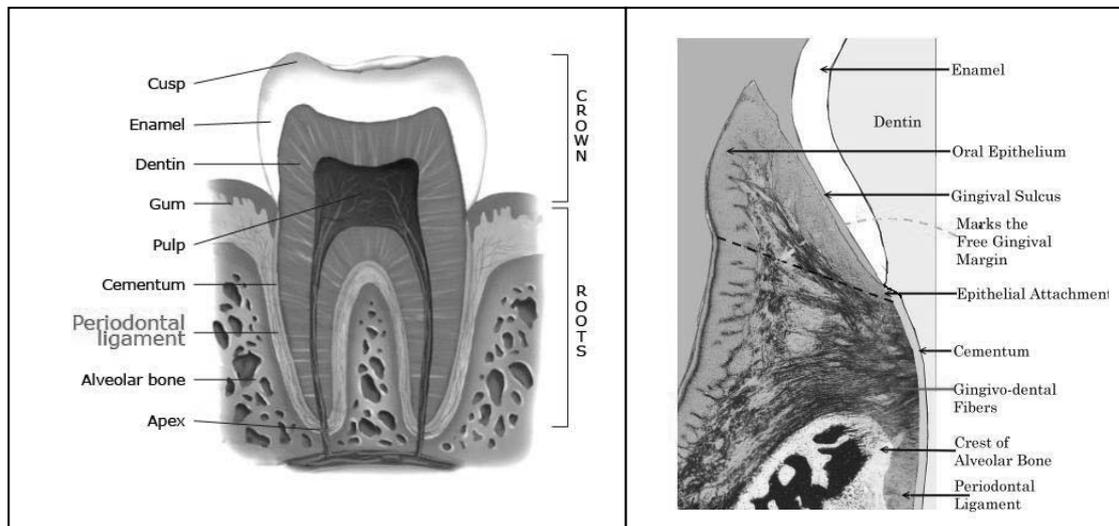
Inhibitor MMP akan menjadi terapi tambahan yang berguna bagi perawatan penyakit periodontal. Banyak produk yang telah diperkenalkan sebagai inhibitor MMP, contohnya adalah tetrasiklin dan berbagai derivatnya, misalnya doksisisiklin dan minosiklin yang mampu menghambat aktivitas beberapa golongan MMP. Doksisisiklin memiliki kemampuan

menghambat peningkatan aktivitas kolagenase yang bersifat patologik dalam subgingiva dan mencegah perkembangan periodontitis. (Gendron et al, 1999)

Kata kunci: doksisisiklin, matriks metalloproteinase, periodontitis

1. Jaringan Periodontal

Jaringan periodontal pada rongga mulut manusia meliputi: gingiva, ligamen periodontal, tulang alveolar, dan sementum. Secara klinis bagian periodontal yang terlihat hanya gingiva yang membalut tulang alveolar dan mengelilingi gigi. Ligamen periodontal, tulang alveolar, dan sementum merupakan suatu unit fungsional yang mendukung gigi pada soketnya. Sebagai suatu unit fungsional, ketiga jaringan tersebut secara bersama-sama sering dinamakan sebagai struktur periodontal pendukung. (Daliemunthe, 1995)



Gambar 1. Jaringan Periodontal

2. Matriks Ekstraseluler dan Matriks Metalloproteinase (MMP) pada Jaringan Periodontal

Matriks ekstraseluler pada ligamen periodontal terdiri dari dua komponen utama, yaitu serat dan

substansi dasar. Komponen serat berperan dalam hal menjaga daya regang jaringan, sedangkan substansi dasar berfungsi untuk menahan kekuatan kompresi. (Berkovitz et al, 1995). Pada jaringan periodontal, dapat ditemukan kolagen bentuk

fibril tipe I, III, IV, V, VI, dan XII, yang terbanyak adalah Kolagen tipe I, terdapat di ligamen periodontal sekitar 80%, sedangkan kolagen tipe III yang berfungsi untuk kematangan jaringan ikat, jumlahnya kurang lebih 20% dari jumlah total kolagen (Bartold & Narayanan, 1998; Berkovitz et al, 1995).

Kolagen merupakan protein serat terbanyak yang ditemukan pada jaringan ikat. Selain itu pada jaringan ikat juga dapat ditemukan protein serat yang lain, yaitu serat elastik. Serat elastik terdiri dari tiga tipe, yaitu: serat elastin, elauin, dan oxytalin. (Berkovitz et al, 1995).

MMP atau disebut juga matrixins adalah golongan enzim proteolitik berasal dari sel *host* yang memiliki peran penting pada kerusakan jaringan akibat peradangan, seperti periodontitis. (Nagase et al, 1997; Gendron et al, 1999). MMP merupakan suatu polipeptida dengan ukuran bervariasi antara 20 sampai 100 kDa. (Pirila, 2003). MMP merupakan proteinase yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan periodontal dengan cara merusak molekul matriks ekstraseluler pada jaringan periodontal. (Carranza et al, 2002).

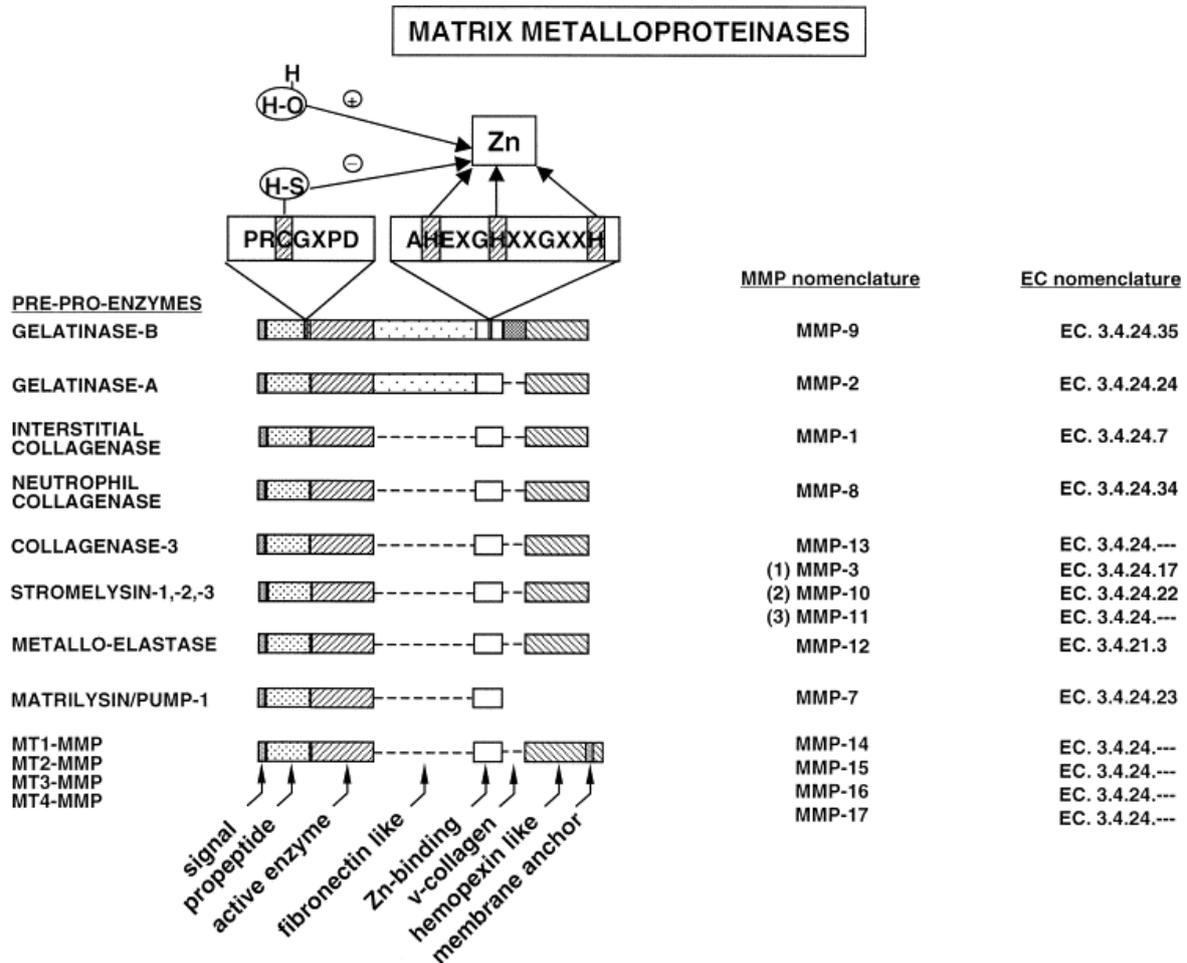
MMP terdiri dari sebuah sinyal peptida, sebuah domain propeptida, domain katalitik, dan domain ujung COOH. Sinyal peptida mengandung sebuah urutan asam amino transmembran yang mengikat enzim ini pada membran. Domain propeptida dimulai dari ujung N sampai domain katalitik. Domain ini mengandung deret urutan asam amino PRCGVDP atau disebut juga deret *cysteine switch*, berfungsi untuk mempertahankan enzim dalam bentuk inaktif. Domain katalitik mengandung dua ion Zn^{2+} , salah

satunya berfungsi struktural, selain itu juga terdapat satu sampai tiga ion Ca^{2+} (tergantung dari jenis MMP) yang terikat pada domain ini, Ca^{2+} diperlukan oleh MMP untuk dapat berfungsi. Pada domain katalitik terdapat urutan asam amino HEXGHXXXXXHS dengan tiga residu Histidin dan residu Glutamat yang merupakan tempat pengikatan Zn^{2+} . Domain katalitik menentukan *cleavage site* secara spesifik melalui celah *active site* dan terhubung dengan ujung karboksi (C) pada domain hemopexin oleh peptida penghubung yang kaya protein. (Pirila, 2003). Ujung karboksi (C) pada domain hemopexin berbentuk cakram ellipsoidal dengan empat bilah struktur- β seperti baling-baling, setiap bilah mengandung empat β -strands antiparalel dan sebuah α -helix. (Nagase et al, 1999). Ciri khas celah *active site* MMP adalah memotong sampai permukaan domain ellipsoidal. Pada *left-hand site* relative rendah dan mengandung Zn^{2+} katalitik pada pusatnya, tetapi lebih dalam pada *right-hand site*. Domain katalitik berfungsi untuk hidrolisis enzim dan interaksi dengan inhibitor. (Murphy et al, 2002).

Semua jenis MMP ditranslasi dengan sebuah deret hidrofobik ujung NH_2 yang mengatur perjalanan enzim melalui retikulum endoplasma dan golgi apparatus, dan selanjutnya disekresi menuju ruangan ekstraseluler. Selama proses translasi, rantai lengkap MMP berada dalam bentuk prepro. Predomain amino pada bagian ujung amino (N) dari preMMP mengandung bagian deret hidrofobik yang mengarahkan enzim ini menuju jalur sekretoris. Deret sinyal peptida tidak dipecah sehingga akan menghasilkan proMMP yang inaktif. Pada proses

aktivasi MMP, prodomain dilepas atau enzim mengalami perubahan konformasi menjadi proteinase yang

aktif. (Murphy et al, 2002). MMP akan aktif pada keadaan pH netral (Khoswanto & Arijani, 2004).



Gambar 2. Struktur MMP

3. Periodontitis

Penyakit periodontal adalah penyakit yang menyerang jaringan penyangga gigi, secara garis besar dibagi menjadi dua kelompok, yaitu gingivitis dan periodontitis. Gingivitis adalah peradangan yang menyerang gingiva, sedangkan periodontitis adalah peradangan yang menyerang jaringan periodontal yang lebih dalam. Penyebab utama penyakit periodontal adalah akumulasi plak bakteri. Selain akumulasi plak bakteri, ada faktor pendukung lainnya, yaitu karies, perawatan orthodontia, pemakaian

gigi tiruan yang desainnya tidak tepat, merokok, susunan gigi yang tidak teratur, dan faktor daya tahan tubuh. (Academy of General Dentistry, 2002).

4. Patogenesis Penyakit Periodontitis

Terdapat beberapa keadaan yang dapat merusak struktur jaringan dan fungsi jaringan periodontal. Sebagai contohnya adalah peradangan, baik akut maupun kronik pada jaringan ikat gingiva yang dapat menyebabkan kerusakan matriks sehingga mengakibatkan kerusakan tidak hanya pada jaringan ikat

gingiva tetapi juga pada ligamen periodontal dan tulang alveolar. Banyak penyakit sistemik dan obat-obatan yang juga berpengaruh terhadap jaringan periodontal. (Bartold & Narayanan, 1998).

Pada umumnya, proses yang menyebabkan terjadinya penyakit periodontal adalah sebagai berikut (American Academy of Periodontology, 2002; Carranza et al, 2002) :

- a. Bertambahnya bakteri dalam jumlah besar yang melekat pada permukaan gigi sampai membentuk lapisan tipis yang dikenal dengan plak.
- b. Plak adalah deposit lunak yang membentuk lapisan biofilm, melekat pada permukaan gigi dalam rongga mulut.
- c. Apabila plak tetap dibiarkan berada pada rongga mulut maka akan mengalami kalsifikasi menjadi kalkulus.
- d. Kalkulus mempunyai konsistensi dan perlekatan yang kuat pada permukaan gigi. Warna dan kekerasannya tergantung dari umur material dan faktor ekstrinsik, seperti pemakaian tembakau. Walaupun bakteri plak berperan pada peradangan penyakit periodontal, tetapi kalkulus juga menyebabkan suatu peningkatan akumulasi plak pada permukaan gigi.

Iritasi plak bakteri dan peradangan yang terus menerus akan merusak integritas *junctional epithelium*. Sel-sel epitel akan mengalami degenerasi dan perlekatannya pada permukaan gigi mengalami kerusakan. Selanjutnya perlekatan epitel bergerak ke apikal dan membentuk poket periodontal, keadaan ini yang disebut periodontitis. (Eley & Cox 1998).

5. Matriks Ekstraseluler dan MMP Pada Periodontitis

Tanda terjadinya peradangan pada jaringan periodontal adalah kerusakan jaringan ikat gingiva. Kerusakan pada jaringan ikat gingiva diawali dengan kerusakan pada matriks ekstraseluler dan sebagian besar kolagen pada pusat inflamasi. (Bartold & Narayanan, 1998).

Terjadi proses fagositosis dan *digestion* oleh lisosomal secara intraseluler pada proses *turnover* kolagen yang normal, proses ini berjalan abnormal pada penyakit periodontitis (Berkovitz et al, 1995). Pada periodontitis terjadi kerusakan kolagen dan matriks ekstraseluler, adanya kerusakan kolagen menunjukkan bahwa penyebab periodontitis berhubungan dengan meningkatnya sintesis kolagenase oleh *host* sehingga menyebabkan meningkatnya degradasi kolagen. Kolagenase disintesis dan mula-mula dibebaskan dari neutrofil sebagai respon terhadap adanya infeksi oleh bakteri, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya kerusakan kolagen. Kadar kolagenase bervariasi tergantung tingkat keparahan penyakit. Kadar kolagenase lebih tinggi pada cairan krevikular gingiva penderita periodontitis dibandingkan dengan cairan krevikular gingiva normal. (Berkovitz et al, 1995; Weinberg, 2004).

Yang memiliki peran penting dalam menimbulkan gejala klinik dan gambaran biokimia pada periodontitis adalah substansi bakteri dan mediator kimia yang dibebaskan oleh sel *host*. Diantara faktor-faktor yang ada, beberapa elemen memiliki peran aktif dalam proses perusakan tulang dan pembentukan poket. Pembebasan IL-1 β oleh makrofag dan fibroblas serta sejumlah

Prostaglandin E₂ (PGE₂) sebagai hasil proses peradangan mampu merangsang osteoklas untuk meresorpsi tulang alveolar. Adanya kerusakan tulang alveolar menunjukkan peningkatan jumlah enzim protease terutama MMP. Dengan meningkatnya jumlah MMP, juga dapat menyebabkan kerusakan pada komponen kolagen ligamen periodontal dan gingiva (Bartold & Narayanan, 1998).

Pada keadaan normal, regulasi MMP terjadi pada saat ekspresi gen dan kemudian disekresi menuju ekstraseluler. Gangguan pada regulasi MMP akan menyebabkan kerusakan jaringan ikat. (Weinberg, 2004). Infeksi bakteri yang kronik dapat menyebabkan peradangan kronik sehingga produksi sitokin meningkat dan terjadi induksi MMP oleh sel-sel *host*. (Berkovitz et al, 1995). Pada daerah yang mengalami infeksi, kerusakan kolagen lebih besar daripada regenerasi yang terjadi. (Perno, 2001).

Pada gingivitis, kerusakan matriks disebabkan aktivitas MMP yang dihasilkan oleh leukosit PMN (Bartold & Narayanan, 1998). Pada jaringan periodontal, banyak sel yang dapat memproduksi MMP, antara lain : fibroblas, sel-sel epitel (keratinosit), sel-sel endotel, dan sel-sel inflamasi selama proses inflamasi berjalan. Jenis sel-sel yang berbeda tersebut memproduksi jenis MMP yang berbeda pula. Fibroblas memproduksi MMP-1 (Kolagenase-1), tetapi tidak memproduksi MMP-8 (Kolagenase-2) dan MMP-9 (Gelatinase). Sebaliknya leukosit PMN mensekresi MMP-8 dan MMP-9. (Bartold & Narayanan, 1998).

Walaupun produksi kolagenase dari neutrofil merupakan bagian yang alami dari respon *host* terhadap

infeksi pada penyakit periodontal dan keadaan peradangan yang lain, namun pada periodontitis terdapat ketidakseimbangan antara jumlah MMP yang merusak jaringan dan inhibitorynya. (Weinberg, 2004). Jenis MMP terbanyak yang terdapat dalam cairan krevikular gingiva pada penderita periodontitis adalah MMP-8 dan MMP-9. Kedua jenis MMP tersebut diproduksi oleh leukosit PMN dan yang paling sering menyebabkan kerusakan. (Preshaw et al, 2004).

Walaupun jenis MMP yang berbeda diproduksi oleh jenis sel-sel periodontal yang berbeda, dan setiap jenis sel memiliki mekanisme kerja yang jelas pada kondisi fisiologik dan patologik, namun pola produksi MMP oleh sel-sel tersebut dapat ditingkatkan oleh beberapa jenis sitokin yang ditemui pada jaringan periodontal yang terinflamasi, yaitu : IL-1, TNF- α , cAMP, dan PGE₂. Produk bakteri seperti enzim chymotrypsin juga dapat merangsang produksi MMP dari sel-sel tersebut. (Bartold & Narayanan, 1998; Carranza et al, 2002).

Lipopolisakarida (LPS) jaringan dan TNF- α mengaktifasi MMP yang diproduksi oleh keratinosit. IL-1 meningkatkan jumlah MMP yang diproduksi oleh fibroblas sedangkan LPS merangsang PGE₂ yang diproduksi oleh fibroblas. Aktivitas PGE₂ menyebabkan penurunan proliferasi sel, penghambatan sintesis kolagen, dan dibantu dengan IL-6 dapat merangsang terjadinya resorpsi tulang. (Bartold & Narayanan, 1998).

6. Inhibitor MMP Sintetik

Telah dikenal dua macam inhibitor MMP sintetik, yaitu peptidomimetic dan nonpeptidomimetic. Inhibitor peptidomimetic merupakan inhibitor

MMP yang didesain menyerupai deret peptida substrat. Derivat hidroksamat merupakan inhibitor MMP yang tergolong dalam peptidomimetic, contohnya adalah Batimastat (BB-94) dan marimastat (BB-2516). Sedangkan yang termasuk golongan nonpeptidomimetic salah satunya adalah tetrasiklin. (Pirila, 2003).

Tetrasiklin mulai digunakan untuk pengobatan sejak tahun 1948. Tetrasiklin cukup efektif untuk digunakan melawan bakteri aerob dan anaerob, mikoplasma, klamidia, spirochaeta, beberapa protozoa, dan riketsia. Pada tahun 1980, Golub dkk menemukan bahwa tetrasiklin memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas kolagenase dan dapat menurunkan aktivitas dan atau menurunkan jumlah MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13, dan MMP-20. (Pirila, 2003).

Tetrasiklin mampu menghambat MMP yang berasal dari berbagai macam sel, seperti : neutrofil, keratinosit, makrofag, osteoblas, kondrosit, fibroblast synovial, dan limfosit-T, serta mampu menghambat MMP yang berasal dari jaringan, seperti : kulit, gingiva, kornea, kartilago, dan synovial rheumatoid karena kemampuannya untuk mengkelat kation divalen yang diperlukan untuk aktivitas MMP sehingga MMP akan lebih peka terhadap proses degradasi proteolitik. Doksisisiklin dan minosiklin merupakan golongan tetrasiklin yang lebih poten daripada golongan tetrasiklin yang lain. Untuk terapi periodontitis telah digunakan doksisisiklin dengan dosis rendah yang dikemas dalam bentuk doksisisiklin *hyclate*. (Pirila, 2003; Posthumus et al, 2004).

7. Penggunaan Doksisisiklin sebagai Inhibitor MMP pada Periodontitis

Mekanisme kerja doksisisiklin *hyclate* adalah dengan menekan aktivitas kolagenase, terutama yang dihasilkan oleh PMN leukosit. Walaupun obat ini berada pada golongan antibiotika, tetapi tidak menghasilkan efek antibakteri karena dosis sebanyak 20 mg yang diberikan dua kali sehari terlalu rendah untuk mempengaruhi bakteri, oleh karena itu tidak akan muncul efek resistensi. Pemberian doksisisiklin dosis rendah juga dapat mengurangi resorpsi tulang pada jaringan periodontal setempat selama pemberian obat. (Carranza et al, 2002; Gapski et al, 2004; Preshaw et al, 2004). Doksisisiklin *hyclate* yang diberikan selama dua minggu mampu menghambat aktivitas kolagenase sebesar 60%-80% pada penderita periodontitis kronik. Pada penderita juga terjadi penurunan aktivitas kolagenase dalam cairan krevikular gingiva. Aktivitas kolagenase dihambat sekitar 70% oleh doksisisiklin *hyclate*. (Weinberg, 2004)

Hasil studi klinik yang menggunakan doksisisiklin *hyclate* sebagai terapi tambahan menunjukkan adanya penurunan kadar MMP-8 pada cairan krevikular gingiva. Selain itu telah dilakukan penelitian adanya efek klinik, biokimia, dan mikrobiologi dengan terapi menggunakan doksisisiklin *hyclate* pada penyembuhan luka. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan penyembuhan luka setelah terapi bedah pada penderita periodontitis kronik dibandingkan dengan kelompok placebo disertai adanya pengurangan kedalaman

poket pada poket dengan kedalaman ≥ 7 mm. (Salvi & Lang, 2005).

Penggunaan terapi tambahan dengan menggunakan doksisisiklin dosis rendah juga efektif untuk penderita periodontitis dengan diabetes mellitus. Pada penderita diabetes tidak terkontrol disertai dengan periodontitis yang telah melanjut terjadi peningkatan aktivitas MMP-8 yang melebihi normal pada jaringan periodontal dan cairan krevikular gingiva. (Safkan-Seppala B, 2001).

Perawatan *scalling root planning* (SRP) pada penderita periodontitis bertujuan untuk mengurangi jumlah bakteri dan produknya, sedangkan pemberian doksisisiklin *hyclate* bertujuan untuk menghambat aktivitas MMP-8 yang diproduksi oleh sel-sel *host* sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan kolagen. Secara spesifik, doksisisiklin *hyclate* menghambat kerusakan jaringan ikat dengan menghambat MMP yang telah aktif pada poket periodontal, atau dengan menghambat aktivasi kolagen yang inaktif, selain itu juga menghambat produksi dan aktivasi sitokin proinflamasi, seperti IL-1 dan TNF- α yang menstimulasi produksi kolagenase (Carranza et al, 2002; Weinberg, 2004)

Doksisisiklin mampu menghambat aktivasi MMP dan aktivitasnya secara *in vitro* sehingga menyebabkan enzim tidak berfungsi karena adanya pengkelatan dari ion Ca^{2+} yang mencegah MMP dari aktivitas proteolitik. Penghambatan aktivitas MMP oleh doksisisiklin dapat gagal bila konsentrasi Ca^{2+} tinggi. (Pirila, 2003).

Melalui SRP dan pemberian doksisisiklin *hyclate* tersebut, aktivitas osteoklas dapat diturunkan sehingga

kerusakan tulang dapat dikurangi. Selain itu pemberian doksisisiklin *hyclate* dapat mencegah kerusakan kolagen sehingga kerusakan jaringan ikat juga dapat dikurangi. Kombinasi dari kedua perawatan ini menghasilkan adanya penurunan keparahan gejala klinik penyakit periodontitis. (Carranza et al, 2002).

B. KESIMPULAN

Pada periodontitis terjadi kerusakan kolagen pada ligamen periodontal karena adanya aktivitas MMP. Doksisisiklin *hyclate* dapat menghambat aktivitas MMP dengan cara melakukan pengkelatan dengan ion Ca^{2+} . Terapi tambahan dengan doksisisiklin *hyclate* telah terbukti efektif untuk mencegah semakin bertambah parahnya kerusakan kolagen pada ligamen periodontal sehingga proses penyembuhan periodontitis dapat berjalan lebih cepat.

C. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga penelitian dan pengembangan UIN maliki Malang yang telah mendanai penelitian ini.

D. DAFTAR PUSTAKA

- Academy of General Dentistry. 2002. *Periodontal Disease*. Chicago. <http://www.agd.org>
- American Academy of Periodontology. 2002. *Periodontal Disease*. Chicago. <http://www.perio.org>
- Anonim 1. Harian Terbit.Com
- Anonim 2. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572898002410&docid=rYUZ>
- U9JDq93MSM&imgurl. Diakses tanggal 24 April 2012.

- Bartold PM & Narayanan AS. 1998. *Biology of The Periodontal Connective Tissues*. USA, Quintessence Publishing co. Inc: pp.203-5, 211.
- Berkovitz BKB, Moxham BJ, and Newman HM. 1995. *The Periodontal Ligament in Health and Disease*. 24th. London, Mosby-Wolfe: pp.55-6, 71-2.
- Carranza FA et al. 2002. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th Edition. Philadelphia, WB. Saunders Company: pp. 140, 338, 398-400, 678-9, 681-2.
- Deliemunthe, SH. 1995. *Pengantar Priodontsia, Perawatan Periodontal, Periodontia Klinis*. Medan, Universitas Sumatra Utara Press: Hlm: 27,47.
- Eley BM & Cox DL. 1998. *Bacterial Colonization of Saliva and Plaque*. *Clinical Infection Disease 4*: pp.314-6.
- Gapski R et al. 2004. *Effect of Systemic Matrix Metalloproteinase Inhibitor on Periodontal Wound Repair: A Proof of Concept Trial*. *Journal Periodontology*. 75(3): pp. 493.
- Gendron R, Grenier D, Sorsa T, and Mayrand D. 1999. *Inhibition of The Activities of Matrix Metalloproteinase 2, 8, and 9 by Chlorhexidine*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 6(3): pp.438.
- Khoswanto C & Ester A. 2004. *Matrix Metalloproteinases in Oral Biology Research*. *Majalah Kedokteran Gigi*. 37(4): hlm. 159.
- Murphy G et al. 2002. *Matrix Metalloproteinases in Arthritic Diseases*. *Arthritis Research Therapy*. 4(3): pp. 3-4.
- Nagase H, Suzuki K, Cawston TE, and Brew K. 1997. *Involvement of A Region Nera Valine-69 of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP)-1 In The Interaction with Matrix Metalloproteinase-3 (Stromelysin-1)*. *Biochemical Journal*. 325: pp.163-4.
- Perno M. 2001. *Pharmacotherapy in Periodontal Therapy*. Access: pp.9.
- Pirila, E. 2003. *Expression and Role Of Matrix Metalloproteinase and The Laminin-5 γ 2-Chain in Wound Healing and Cell Migration*. Helsinki, University of Helsinki: pp.19, 28-30.
- Posthumus MD, Limburg PC, Van Leeuwen MA, and Van Rijswijk MH. 2004. *Matrix Metalloproteinase in Rheumatoid Arthritis*. Desertasi. Groningen, University Hospital Groningen, Netherlands.
- Preshaw PM et al. 2004. *Subantimicrobial Dose Doxyxycycline As Adjunctive Treatment for Periodontitis*. *Journal Clinical Periodontology*. 31:pp. 698-9, 704-5.
- Salvi GE & Lang NP. 2005. *Host Response Modulation in The Management of Periodontal Disease*. *Journal Clinical Periodontology*. 32(6). Pp. 118.
- Seppala, BS. 2001. *Periodontal Disease In Insulin-Dependent Diabetics*. Desertasi. Helsinki, Faculty of Medicine of The University of Helsinki. Pp. 16.
- Weinberg, MA. 2004. *New Application of Doxyxycycline Hyclate in Mendicine and Dentistry*. US Pharmacist. 29(4).