

Uporaba Emdogain-a u ne-kirurškoj parodontološkoj terapiji

Jukić, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:507218>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-17**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Toni Jukić

UPORABA EMDOGAIN-A U NE- KIRURŠKOJ PARODONTOLOŠKOJ TERAPIJI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: prof. dr. sc. Darko Božić, Stomatološki fakultet

Lektor hrvatskoga jezika: Hrvatka Kuko, prof. hrvatskoga jezika i književnosti

Lektor engleskoga jezika: Katarina Stojković, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. hist.

Rad sadrži: 32 stranice

4 tablice

0 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano, uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskoga rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenoga preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Darku Božiću na podršci i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi i ogromnoj podršci tijekom studiranja, koji su vjerovali u mene i kada sam nisam.

Posebno hvala mojoj baki i djedu koji su najponosniji i kojima posvećujem ovaj rad.

Ne smijem zaboraviti ni svoje prijatelje i kolege s faksa koji su mi uvelike olakšali i uljepšali ovih 6 godina u Zagrebu.

Veliko hvala svima od srca!

UPORABA EMDOGAIN-A U NE-KIRURŠKOJ PARODONTOLOŠKOJ TERAPIJI

SAŽETAK

Parodontitis je jedna od najraširenijih bolesti u populaciji. Zahvaća potporni aparat zuba, uzrokujući njegovu destrukciju i, u konačnici, gubitak zuba. Današnja terapija parodontitisa naglasak stavlja na regeneraciju. Cilj nije samo zaustaviti bolest, već i pokušati obnoviti njene posljedice. Modernizacijom stomatologije, danas je prisutna široka paleta kirurških regenerativnih metoda – vođena tkivna regeneracija (GTR), vođena koštana regeneracija (GBR), uporaba bioloških faktora. Emdogain spada u skupinu bioloških faktora. Riječ je o geloznome preparatu koji sadrži derivate proteina caklinskoga matriksa. Ti amelogeninski i neamelogeninski proteini fiziološki se produciraju tijekom razvoja zuba i smatra se da igraju ključnu ulogu u cementogenezi. Upravo u tome leži regeneracijski potencijal Emdogaina. Iako se Emdogain godinama već uspješno kirurški primjenjuje u liječenju rezidualnih džepova, novija istraživanja pišu o njegovoj potencijalnoj korisnosti u kombinaciji s nekirurškom terapijom. Takvim suvremenim pristupom smanjila bi se potreba za kirurškim intervencijama, što bi olakšalo terapiju i pacijentu i terapeutu. Ipak, stručnjaci su tek zagrebli površinu navedene teme. Činjenica je da postoji potencijal za uspješnost takve terapije, međutim, potrebno je još dugo vremena i velik broj istraživanja da bi se utvrdila njezina učinkovitost i povećala predvidivost.

Ključne riječi: parodontitis, regeneracija, nekirurška parodonta terapija, Emdogain

USE OF EMDOGAIN IN NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY

SUMMARY

Periodontitis is one of the most widespread diseases in the population. It affects the supporting tissue of the tooth, causing its destruction and, ultimately, the loss of the tooth. Nowadays, periodontal therapy emphasizes regeneration. The ultimate goal is not only to stop the disease but to try to restore its aftermath. With the modernization of dentistry, today, there is a wide range of surgical regenerative methods – guided tissue regeneration (GTR), guided bone regeneration (GBR), and use of biological factors. Emdogain belongs to the category of biological factors. It is a gel substance that contains an enamel matrix derivative. These amelogenin and non-amelogenin proteins are physiologically produced during tooth development and are considered to play a crucial role in cementogenesis. Precisely there is where the regeneration potential of Emdogain lies. Even though Emdogain has successfully been used surgically for years in the treatment of residual pockets, recent research has shown its potential benefits when combined with non-surgical therapy. However, experts have only scratched the surface of this topic. The fact is that there is a potential for success of such therapy, however, a long period and many more studies are required to determine its effectiveness and increase its predictability of outcome.

Key words: periodontitis, regeneration, non-surgical periodontal therapy, Emdogain

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. RAZRADA	3
2.1. GRAĐA PARODONTA	4
2.2. PARODONTITIS	4
2.2.1. ETIOLOGIJA PARODONTITISA	4
2.2.2. TERAPIJA PARODONTITISA	7
2.3. CIJELJENJE PARODONTNE RANE	9
2.4. NEKIRURŠKA PARODONTNA TERAPIJA	10
2.5. EMDOGAIN	11
2.5.1. PROTEINI MATRIKSA ČAKLINE	11
2.5.2. SASTAV I MEHANIZAM DJELOVANJA EMDOGAINA	12
2.5.3. EMDOGAIN I OTVORENA KIRURŠKA TEHNIKA STRUGANJA I POLIRANJA	13
2.5.4. EMDOGAIN I VOĐENA TKIVNA REGENERACIJA	14
2.5.5. EMDOGAIN I VOĐENA KOŠTANA REGENERACIJA	14
2.5.5.1. EMDOGAIN I AUTOGENI KOŠTANI TRANSPLANTATI	15
2.5.5.2. EMDOGAIN I ALOGENI KOŠTANI TRANSPLANTATI	15
2.5.5.3. EMDOGAIN I KSENOGENI TRANSPLANTATI	16
2.5.5.4. EMDOGAIN I ALOPLASTIČNI MATERIJALI	17
2.6. POVIJEST EMDOGAINA U NEKIRURŠKOJ PARODONTNOJ TERAPIJI	18
3. RASPRAVA	21
4. ZAKLJUČAK	24
5. LITERATURA	26
6. ŽIVOTOPIS	31

POPIS KRATICA I POKRATA

Hb1Ac – glikolizirani hemoglobin

PI – plak indeks (engl. *plaque index*)

PD – dubina sondiranja (engl. *probing depth*)

CAL – razina kliničkoga pričvrstka (engl. *clinical attachment level*)

BOP – krvarenje pri sondiranju (engl. *bleeding on probing*)

GTR – vođena tkivna regeneracija (engl. *guided tissue regeneration*)

GBR – vođena koštana regeneracija (engl. *guided bone regeneration*)

EMD – derivati matriksa cakline (engl. *enamel matrix derivative*)

PRP – plazma bogata trombocitima (engl. *platelet rich plasma*)

PRGF – plazma bogata faktorima rasta (engl. *platelet rich in growth factors*)

NSPT - nekirurška parodontna terapija (engl. *non-surgical periodontal therapy*)

cAMP – ciklički adenzin trifosfat

CAF – koronarno pomaknuti režanj (engl. *coronary advanced flap*)

OFD – operacija režnja, otvorena kirurška tehnika struganja i poliranja (engl. *open flap debridment*)

DFDBA - demineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (engl. *demineralised freeze-dried bone allograft*)

FDBA - mineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (engl. *freeze-dried bone allograft*)

β-TCP - beta-trikalcij-fosfat

HA - hidroksiapatit

BG - bioaktivno staklo

BCP - biokeramika

1. UVOD

Parodontitis predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, oko 47 % populacije starije od 30 godina pati od određenog oblika parodontitisa, dok za populaciju stariju od 65 godina postotak raste i do 70 % (1). Parodontitis i dalje spada u domenu najkompleksnijih čovjekovih bolesti, a educiranost populacije o njemu jako je slaba. Naravno, prevalencija i educiranost populacije varira u ovisnosti o razvijenosti pojedinih područja. Pušenje, loša oralna higijena, nekontrolirane sistemske bolesti, nizak životni standard, stres samo su neki od čimbenika koji pridonose bolesti (2).

Naravno, razvojem stomatologije kao struke, danas je prisutan velik broj terapijskih metoda kojima se bolest može uspješno kontrolirati i liječiti (3). Samo osnovnom nekirurškom tehnikom liječenja i uputama za pravilno održavanje oralne higijene, broj džepova koji se može izliječiti/reducirati iznosi između 50 i 66 %, a adjuvantnim kirurškim intervencijama taj broj može narasti i do 100 %. Međutim, bez edukacije populacije uspjeh je kratkoročan. Veliku ulogu u liječenju igraju i pacijenti jer bez adekvatne oralne higijene nema ni rezultata (3,4).

Emdogain je kao preparat prisutan u parodontologiji više od 20 godina, a i danas čini jedini tržišno dostupni produkt koji je sposoban regenerirati (u određenoj mjeri) sve strukture parodonta. Proteini u sastavu Emdogaina izoliraju se iz zubnih vrećica mladih svinja, a uloga im je imitirati procese koji se fiziološki odvijaju za vrijeme razvoja zuba (5).

Posljednjih nekoliko godina pojavila se ideja o kombiniranju Emdogaina i nekirurške parodontne terapije kojom bi se skratilo vrijeme zahvata i olakšao postterapijski oporavak pacijenta u usporedbi s konvencionalnim kirurškim metodama. Svrha je ovoga rada, na temelju dostupnih dosadašnjih istraživanja, pokazati kolika je uspješnost kombinatorne terapije Emdogainom i nekirurškom parodontnom terapijom, kakva je budućnost spomenute terapije te usporediti njezino djelovanje s kirurškim kombinatornim metodama.

2. RAZRADA

2.1. GRAĐA PARODONTA

Parodont ili potporni aparat zuba strukturna je cjelina koja se sastoji od mekih i tvrdih tkivnih struktura koje okružuju i drže zub na njegovu mjestu u kosti. Sastoji se od cementa, vlakana parodontnoga ligamenta, alveolarne kosti i gingive. Cement je mineralizirano tkivo građeno od hidroksiapatita na površini korijena. Acelularni oblik prekriva koronalnu i središnju trećinu korijena dok se apikalno i u furkacijama nalazi celularni cement. Cement fiksira vlakna ligamenta na površinu korijena. Parodontni ligament je mekano vezivno tkivo bogato krvnim žilama i stanicama koje popunjava prostor parodontne pukotine između zuba i kosti. Glavna je funkcija ligamenta, osim povezivanja zuba i kosti, distribucija fizioloških i nefizioloških sila sa zuba na kost, a odgovoran je i za fiziološku pomičnost zuba. Alveolarna kost dio je maksile, odnosno mandibule. Entitet obuća zapravo dva pojma – alveolarni nastavak i pravu alveolarnu kost. Alveolarna kost izvana je okružena kompaktom dok prostor između alveola čini spužvasta kost. Gingiva kao posljednja komponenta parodonta predstavlja meko tkivo koje prekriva podložeću alveolarnu kost. Na cervikalnome dijelu zuba i u području interdentalnih papila prisutna je tanka slobodna gingiva, a apikalno puno deblja i šira pričvrtna gingiva. Još apikalnije gingiva se nastavlja na alveolarnu mukozu od koje je odijeljena mukogingivalnom linijom (3).

Prema najnovijoj klasifikaciji iz 2017. godine, u zdravi parodont ubrajamo intaktni parodont bez znakova upale te reducirani parodont s prethodno provedenom terapijom parodontitisa. Glavni su klinički parametri zdravoga parodonta: krvarenje pri sondiranju <10 %, dubina sondiranja ≤ 3 mm uz odsutnost crvenila, edema i subjektivnih simptoma pacijentima s netaknutim parodontom, odnosno, dubina sondiranja ≤ 4 mm pacijentima s reduciranim parodontom (6).

2.2. PARODONTITIS

2.2.1. ETIOLOGIJA PARODONTITISA

Parodontitis je multifaktorijalna, kronična upalna bolest uzrokovana bakterijskim plakom koja rezultira progresivnim razaranjem potpornog aparata zuba i posljedično gubitkom zuba.

Međutim, razvoj parodontitisa nije uvjetovan isključivo bakterijama, već na njegov nastanak i progresiju utječu čimbenici poput kvalitete provođenja oralne higijene, sistemskih bolesti, pušenja, genetike i brojni drugi (7).

Dentalni plak je zapravo glavni inicijator bolesti koji u kombinaciji s ostalim faktorima utječe na brzinu progresije i agresivnost. To je bakterijski biofilm okružen protektivnim matriksom sastavljenim od ekstracelularnih polisaharida i glikoproteina koji formiraju idealno okruženje za rast i razvoj bakterija. Bakterijski plak u početnim fazama obiluje fakultativnim aerobima (*Streptococcus* sp., *Actinomyces* sp.), a kako plak sazrijeva, tako manjak kisika dovodi do nakupljanja sve većeg broja anaeroba (*Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp.). Bakterijski produkti poput enzima hijalurodinaze, kolagenaze, proteinaze kao i endotoksini, potiču imunosni odgovor domaćima i dovode do razvoja upale, dezintegracije, a potom i destrukcije parodonta. Klinički gledano, parodontitis se u svojim počecima najčešće, ali ne i isključivo, manifestira gingivitisom – otečenjem, crvenilom i krvarenjem gingive (7,8).

Najnovija klasifikacija iz 2017. godine u oblike parodontitisa ubraja nekrotizirajuće parodontne bolesti, parodontitis kao manifestaciju sistemskih bolesti i klasične parodontitise u koje spadaju akutni i kronični oblici iz prethodnih klasifikacija. Klasični parodontitisi, pak, imaju svoj stadij (temeljen na težini bolesti i kompleksnosti liječenja) i razred (temeljen na rizicima za brzinu progresije bolesti) (Tablica 1. i 2.) (9).

TABLICA 1. Stadij parodontitisa prema najnovijoj klasifikaciji iz 2017. (9)

STADIJ PARODONTITIS		STADIJ I	STADIJ II	STADIJ III	STADIJ IV
TEŽINA	INTERDENTALNI GUBITAK PRIČVRSTKA	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	RADIOLOŠKI GUBITAK KOSTI	Koronarna trećina ($<15\%$)	Koronarna trećina ($15\%-33\%$)	Do srednje ili apikalne trećine korijena	Do srednje ili apikalne trećine korijena
	GUBITAK ZUBA KAO POSLJEDICA PARODONTITISA	Bez gubitka zuba		≤4	≥5
KOMPLEKNOST	LOKALNO	Dubina sondiranja ≤4 mm	Dubina sondiranja ≤5 mm	Dubina sondiranja ≥ 6 mm	Kompleksnost stadija III; kompletan kolaps zagriza, žvačna disfunkcija, povećana mobilnost zuba, manje od 20 preostalih zubi
				Prisutnost furakcije 2. ili 3. stupnja	
		Većinom horizontalni gubitak kosti		Vertikalni gubitak kosti ≥3 mm	
				Umjereni defekt	
OPSEG I DISTRIBUCIJA	DODAJU SE KAO OPIS STADIJA BOLESTI	Lokaliziran ($<30\%$ zuba), generaliziran, molarно- incizivni tip			

TABLICA 2. Razred parodontitisa prema najnovijoj klasifikaciji iz 2017. (9)

RAZRED	PROGRESIJA		RAZRED A	RAZRED B	RAZRED C
GLAVNI KRITERIJI	DIREKTNI DOKAZ PROGRESIJE	RADIOLOŠKI DOKAZ GUBITKA KOSTI/ PRIČVRSTKA	Nema gubitka kosti tijekom 5 godina	<2 mm gubitka kosti tijekom 5 godina	≥2 mm gubitka kosti tijekom 5 godina
	INDIREKTNI DOKAZ PROGRESIJE	POSTOTAK GUBITKA KOSTI/DOB	<0,25	0,25-1,00	>1,00
		TIP FENOTIPA	Velika količina biofilma; niska razina destrukcije	Destrukcija proporcionalna količini biofilma	Nesrazmjer između količine biofilma i destrukcije; destrukcija nadmašuje količinu biofilma
MODIFIKATOR RAZREDA	FAKTORI RIZIKA	PUŠENJE	Nepušač	<10 cigareta na dan	≥10 cigareta na dan
		DIJABETES	Nema dijabetes	Dijabetes: HbAc1<7,0 %	Dijabetes: HbAc1≥7,0 %

2.2.2. TERAPIJA PARODONTITISA

Terapija parodontitisa je kompleksna i uključuje nekoliko faza. Na prvome pregledu uzima se medicinska i stomatološka anamneza, napravi se intraoralni pregled, analizira rendgenska snimka i izračunaju parodontološki indeksi. Osim parodontološkoga statusa, pacijenta je bitno obavijestiti i o drugim zahvatima koje je potrebno provesti na zubalu – sanacija karioznih lezija, ekstrakcija nefunkcionalnih zuba, endodontsko liječenje suspektnih zuba te ga obavezno motivirati i educirati o oralnoj higijeni. Parodontološki indeksi važni su parametri u svrhu

evaluacije same bolesti, ali i praćenja uspjeha terapije te donošenja odluka o budućim terapijskim zahvatima (3).

Parodontološki indeksi uključuju:

- plak indeks (engl. *plaque index*, PI) – mjeri se na 4 mjesta na zubu (vestibularno, oralno, mezijalno, distalno); izražava se u postotku kao omjer pozitivnih mjesta (gdje je prisutan plak) i svih mjerenih mjesta
- dubina sondiranja (engl. *probing depth*, PD) – mjeri se graduiranom sondom od slobodnog ruba gingive do dna džepa; izražava se u milimetrima
- razina kliničkoga pričvrstka (engl. *clinical attachment level*, CAL) – mjeri se graduiranom sondom od caklinsko-cementnoga spojišta do dna džepa; izražava se u milimetrima, a čini zbroj dubine sondiranja i recesije gingive
- krvarenje nakon sondiranja (engl. *bleeding on probing*, BOP) – mjeri se na 4 mjesta na zubu (vestibularno, oralno, mezijalno, distalno); izražava se u postotku kao omjer pozitivnih mjesta (gdje je došlo do krvarenja nakon sondiranja) i svih mjerenih mjesta (10).

Nakon postave dijagnoze slijedi inicijalna (kauzalna) faza liječenja. Ona uključuje nekirurško odstranjenje supragingivnih i subgingivnih naslaga te se provodi u nekoliko posjeta. Na reevaluaciji, poslije kompletiranja inicijalne faze liječenja, nakon 4 do 6 tjedana, ponovno se računaju parodontološki indeksi, pri čemu se nove vrijednosti kompariraju s početnima. Na temelju novoizračunatih parametara određuju se kandidati za nastavak parodontne terapije. Pacijenti se filtriraju na temelju uspjeha inicijalne terapije i kvaliteti održavanja oralne higijene. Pacijenti s adekvatnom oralnom higijenom, izostankom ili minimalnim znakovima upale nisu kandidati za dodatno (kirurško) liječenje, već se uključuju u sustav praćenja (*recall*) pri čemu se naručuju na kontrolne preglede svakih 6 mjeseci. S druge strane, pacijentima sa zadovoljavajućom oralnom higijenom, ali znakovima perzistentne upale, kao što su visoki postotak BOP-a, duboki džepovi, predlaže se nastavak liječenja u vidu korektivne (kirurške terapije) koja uključuje resektivne ili regenerativne kirurške zahvate. Konačno, pacijenti s lošom oralnom higijenom i nevidljivim napretkom nakon prve faze liječenja zahtijevaju dodatnu motivaciju i svakako nisu kandidati za kirurgiju (3,10).

2.3. CIJELJENJE PARODONTNE RANE

Cijeljenje parodontne rane predstavlja kompleksan biološki proces koji se odvija u četiri faze – faza hemostaze i koagulacije, upalna faza, faza proliferacije i faza maturacije i remodelacije ugruška. U prvoj fazi formira se krvni ugrušak koji prevenira daljnje krvarenje. Novoformirani ugrušak potom inicira upalnu fazu te potiče migraciju polimorfonuklearnih neutrofila i makrocita koji fagocitiraju nekrotično tkivo i mikroorganizme. U kasnome stadiju upalne faze na mjesto rane migriraju i makrofazi. Oni su zaslužni za lučenje citokina i faktora rasta te formaciju granulacijskoga tkiva, inducirajući migraciju i proliferaciju fibroblasta, koji potom luče kolagen, te endotelne stanice zaslužnih za angiogenezu. U posljednjoj fazi granulacijsko tkivo zamjenjuje se novim funkcionalnim tkivom. Najveći problem cijeljenja parodontne rane, u usporedbi s klasičnim cijeljenjem rane, jest konstantna izloženost parodontnoga defekta prethodno navedenim patogenima usne šupljine (11). Osnova za normalno cijeljenje parodontne rane je kemijsko-mehanički dekontaminirana, očišćena i glatka površina zubnoga korijena. U osnovi, parodontna rana može cijeliti ili reparacijom ili regeneracijom (3,10).

Reparacija podrazumijeva isključivo zatvaranje defekta dugačkim spojnim epitelom koji se hvata na površinu zubnoga korijena bez obnove destruiranih struktura parodonta, dok regeneracija obuhvaća ponovno rekonstruiranje cementa, parodontnoga ligamenta i kosti te formiranje nove strukturno-funkcionalne cjeline (10).

Još uvijek je diskutabilno mora li regeneracija obuhvaćati reformaciju kosti, s obzirom na to da u zdravom zubalu zahvaćenom dehiscijencijama i fenestracijama izostaje pričvrstak s kosti (3). Zbog toga današnji pojam regeneracije podrazumijeva tri forme cijeljenja:

- Restitutio ad integrum – kompletna obnova cementa, parodontnoga ligamenta i kosti s gingivom i gingivalnim vezivnim tkivom
- 'reattachment' – ponovno sraštanje mekoga tkiva s korijenom pomoću opstalih vlakana parodontnoga ligamenta i cementa
- 'new attachment' – sraštanje mekoga tkiva s korijenom pomoću novoformiranoga cementa s inseriranim kolagenim vlaknima (10).

Regeneracija parodontne rane moguća je zahvaljujući pluripotentnim matičnim stanicama koje završetkom rasta i razvoja zuba u određenom broju zaostaju u parodontnome ligamentu (12). Međutim, regeneracija se neće dogoditi ako se ne stvore uvjeti za nju. Histološki gledano,

epitelne stanice gingive puno brže proliferiraju od matičnih stanica, ispunjavajući defekt te inhibirajući proliferaciju i diferencijaciju matičnih stanica (3).

Stoga, da bi se stvorili preduvjeti za regeneraciju, potrebno je:

- zub adekvatno očistiti i maksimalno reducirati biofilm
- onemogućiti urastanje epitelnih stanica u koštani defekt te omogućiti migraciju matičnih stanica
- stabilizirati ugrušak (10).

Današnje tehnike regenerativne parodontne terapije uključuju – vođenu tkivnu regeneraciju (engl. *guided tissue regeneration*, GTR), vođenu koštanu regeneraciju (engl. *guided bone regeneration*, GBR), uporabu bioloških faktora (EMD, PRP, PRGF, kolagen) ili njihovu kombinaciju (3,10).

2.4. NEKIRURŠKA PARODONTNA TERAPIJA

Nekirurška parodontna terapija (engl. *non-surgical periodontal therapy*, NSPT) predstavlja inicijalnu fazu liječenja parodontitisa. Sastoji se od uklanjanja supragingivnih naslaga te subgingivnoga struganja i poliranja korjenova zvučnim, ultrazvučnim ili manualnim instrumentima. Cilj je takvoga oblika terapije reducirati broj mikrobnih patogena, smanjiti upalu parodonta i obustaviti njegovu daljnju destrukciju. Nekirurška terapija ima svoja ograničenja, što se prije svega odnosi na nepreglednost pri radu. Stoga je teško očekivati potpuno uklanjanje subgingivnih naslaga zatvorenom tehnikom, posebice ako govorimo o dubokim džepovima ili području furkacija višekorijenskih zuba (3). Činjenicu potvrđuje i istaživanje Waerhauga iz 1978. gdje su zubi nakon instrumentacije bili ekstrahirani, a na čak 90 % džepova dubljih od 5 mm zaostala je određena količina plaka i kamenca (13).

U prilog uspješnosti liječenja isključivo NSPT-om govori posljednji sistematski pregledni rad Citerria i suradnika iz 2021. Na temelju varijable konverzije dubine džepova i perzistencije rezidualnih džepova zaključeno je kako se isključivo NSPT-om može eliminirati ili smanjiti dubina sondiranja od 1/2 do 2/3 džepova. Hoće li se džep zatvoriti ili će se samo smanjiti, ovisi o početnoj vrijednosti dubine (Tablica 3). Zaključno gledano, NSPT predstavlja dobru osnovu

terapije parodontitisa, no ipak određeni broj rezidualnih džepova i dalje će perzistirati, što zahtijeva daljnje praćenje pacijenta i po potrebi kiruršku intervenciju (4).

TABLICA 3. Promjena postotka džepova zadanih dubina vrijednosti prije i godinu dana nakon nekirurške parodontne terapije (4).

DUBINA SONDIRANJA DŽEPA	BROJ UKLJUČENIH STUDIJA	POSTOTAK DŽEPOVA ZADANE VRIJEDNOSTI DUBINE SONDIRANJA		RELATIVNO POVEĆANJE (PLAVO) / SMANJENJE (CRVENO)
		PRIJE NEKIRURŠKE TERAPIJE	1 GODINU NAKON NEKIRURŠKE TERAPIJE	
PD ≤ 3 mm	4	36,06 %	64,11 %	64,13 %
PD ≤ 4 mm	1	44,20 %	87,47 %	73,19 %
PD 4-6 mm	5	41,04 %	33,63 %	18,05 %
PD ≥ 4 mm	2	52,74 %	18,15 %	65,59 %
PD ≥ 5 mm	6	28,23 %	11,71 %	58,52 %
PD ≥ 6 mm	2	24,60 %	7,33 %	70,20 %
PD ≥ 7 mm	7	13,65 %	3,40 %	75,09 %

2.5. EMDOGAIN

2.5.1. PROTEINI MATRIKSA ČAKLINE

Proteini matriksa cakline skupina su proteina koje luče stanice Hertwigove ovojnice za vrijeme razvoja zuba na površinu dentina zubnoga korijena, a izuzetno su bitni u formiranju celularnoga cementa. Hertwigova ovojnica predstavlja apikalni produžetak caklinskog organa koja inducira mezenhimalne stanice dentalne papile i potiče formiranje predentina prije nego se dezintegrira. Apoptozom Hertwigove ovojnice nestaje fizička barijera između formiranoga dentina i mezenhimalnih stanica dentalnoga folikula. Da bi se cement odložio na površinu korijena, formirani predentin i mezenhimalne stanice dentalnoga folikula moraju se diferencirati u cementoblaste. Upravo tu ključnu ulogu igraju proteini matriksa cakline. Kako fizički kontakt dentina i mezenhimalnih stanica nije dovoljan stimulans za diferencijaciju cementoblasta, vjeruje se da stanice Hertwigove ovojnice produciraju proteine koji potpomažu diferencijaciji. To su pretežito amelogenini koji čine 90 % svih proteina te u manjem udjelu neamelogenini (enamelin bogat prolinom, tuftelin) (5).

2.5.2. SASTAV I MEHANIZAM DJELOVANJA EMDOGAINA

Emdogain (Institut Straumann AG, Basel, Švicarska) je gel koji sadrži derivate proteina matriksa cakline izolirane iz zubnih vrećica mladih svinja (14).

Emdogain se prvi put na tržištu pojavljuje sredinom 90-ih iako njegovi početci sežu u prve godine 80-ih. Tada je skupina švedskih znanstvenika prvi put izolirala proteine s površine zubnoga korijena u razvoju. Kako korijen u toj fazi još uvijek nije bio obložen cementom, smatralo se da upravo ti proteini igraju ključnu ulogu u cementogenezi, ali i kasnije u formaciji ostalih struktura parodonta. Kako bi testirali dotadašnje pretpostavke, izolirali su proteine iz zubne vrećice mladih svinja te ih nazvali derivatima proteina caklinskoga matriksa (15).

Osnovnu komponentu Emdogaina čine proteini skupine amelogenina (>95 %) koji su pri fiziološkom pH netopljivi. U svome sastavu Emdogain još sadrži i propilen glikol koji gelu daje kiselost. Aplikacijom na površinu zubnoga korijena kiselost se Emdogaina neutralizira, porast temperature uzrokuje oslobađanje amelogenina, a oslobođeni amelogenini počinju formirati netopljive precipitate ekstracelularnoga matriksa hidrofobne površine koji su sposobni interagirati s mezenhimalnim stanicama parodontnoga ligamenta. Učinak Emdogaina temelji se na procesima istovjetnima onima koji se odvijaju za vrijeme odontogeneze, čime zapravo amelogenini stimuliraju proliferaciju fibroblasta, odontoblasta, cementoblasta, potiču diferencijaciju pluripotentnih matičnih stanica parodontnoga ligamenta, a istovremeno citostatički djeluju na epitelne i osteoklastičke stanice (14).

Na temelju brojnih *in vitro* i *in vivo* istraživanja dokazani mehanizmi djelovanja su:

- pojačana sinteza proteina u fibroblastima
- povećanje koncentracije cAMP-a u fibroblastima i osteoblastima
- porast alkalne fosfataze u fibroblastima
- stimulacija i sekrecija faktora rasta (14).

Hammastrom i suradnici su 1997. proveli prvo *in vivo* istraživanje na životinjskim modelima. Komparirali su cijeljenje parodontne rane na zubima tretiranim isključivo kirurški, koronarno pomaknutim režnjem (engl. *coronary advanced flap*, CAF) i kombinacijom koronarno pomaknutoga režnja i EMD-a. Dobiveni rezultati išli su u prilog kombinacije EMD-a i CAF-a, s obzirom na formiranje acelularnog cementa, parodontnoga ligamenta i kosti na takvim zubima, dok je kod zubi tretiranih isključivo CAF-om došlo do formiranja dugoga epitelnog pričvrstka. Bitno za naglasiti jest da je regeneracija postignuta tek nakon dodavanja propilen

glikola EMD-u (16). Daljnje provedene životinjske studije dokazale su da EMD daje jednako dobre rezultate kao i GTR terapija u odnosu na otvorenu kiruršku tehniku struganja i poliranja (15).

Potaknuti dobrim rezultatima na životinjskim modelima, započeta su i prva istraživanja na ljudima. Tako su Sculean i suradnici 1999. tretirali 14 zubi nasumično EMD-om i GTR-om. Kod svih pacijenata došlo je do smanjenja dubine sondiranja i dobitka kliničkoga pričvrstka. Razlika je bila u tome što pacijentima tretiranim EMD-om formiranje celularnog cementa s inseriranim kolagenim vlaknima nije uvijek bilo praćeno reformiranjem kosti, dok pacijentima tretiranim GTR-om jest (17). Yukna i Mellonig 2000. su nadalje tretirali 10 intrakoštanih defekata EMD-om u kombinaciji s kirurškim odizanjem režnja, a na tri zuba postigli su potpunu regeneraciju. Utvrđen je pozitivan utjecaj EMD-a na regeneraciju parodonta, no cijeljenje same rane ovisi i o drugim faktorima. Dob pacijenta, sistemske bolesti i pušenje samo su neke od stavki koji mogu negativno utjecati na uspješnost terapije EMD-om (18).

2.5.3. EMDOGAIN I OTVORENA KIRURŠKA TEHNIKA STRUGANJA I POLIRANJA

Otvorena kirurška tehnika struganja i poliranja korjenova (engl. *open flap debridment*, OFD) je postupak u kojem se podložeća kost i korjenovi zuba eksponiraju reflektiranjem režnja. Režnjevi se razlikuju prema svojoj debljini (mukozni i mukoperiostalni), prema mjestu reponiranja (nepomaknuti i pomaknuti režnjevi) i prema očuvanju papile (konvencionalni i papila prezervirajući režnjevi). Jednostavno, odizanjem režnja eksponira se radno polje, osigurava bolja vidljivost pa je i vjerojatnost zaostajanja kalcifikata i plaka minimalizirana, što dugoročno daje bolje rezultate. OFD se koristi kao resektivna metoda eliminacije džepa ili osnova regenerativnih postupaka pri čemu se kombinira s membranama, graftovima, biološkim faktorima kojima pripada i EMD (3).

Heijl i suradnici su 1997. dokazali veći dobitak kliničkoga pričvrstka, veću redukciju dubine sondiranja i radiološki dobitak kosti na zubima tretiranim OFD-om i EMD-om, dok kod zubi tretiranih isključivo OFD-om nije bio prisutan radiološki dobitak kosti (19). Slične rezultate 2001. ostvarili su SJ Froum i suradnici - prosječna redukcija dubine sondiranja iznosila je 2,7 mm više na zubima tretiranim i Emdogainom, a dobitak pričvrstka bio je 1,5 mm veći u usporedbi s onim zubima koje su podložili samostalnoj OFD terapiji (20).

2.5.4. EMDOGAIN I VOĐENA TKIVNA REGENERACIJA

Vođena tkivna regeneracija (GTR) je tehnika regenerativne kirurške terapije koja se koristi resorptivnim ili neresorptivnim membranama kao oblikom fizičke barijere, čime se nastoji spriječiti urastanje vezivnotkivnih i epitelnih stanica u koštani defekt. Na taj se način omogućuje stanicama parodontnoga ligamenta naseljavanje površine korijena zuba što je ključni korak regeneracije. Membrane trebaju prije svega biti biokompatibilne – netoksične, ne izazivati alergijske reakcije i ne prenositi bolesti. Moraju biti čvrste kako bi osigurale prostor za regeneraciju, ali istovremeno i permeabilne za hranjive tvari i plinove. Važno im je svojstvo otpornost na žvačne sile i očuvanje integriteta. Dugo su vremena materijal izbora bile neresorbirajuće membrane (politetrafluoretilenske, titanske, titanske legure, kobaltove i kobaltove legure). Ipak, danas se sve veći naglasak stavlja na resorbilne membrane od prirodnih ili sintetičkih polimera jer ne zahtijevaju drugu operaciju uklanjanja, a istovremeno su i ekonomski prihvatljivije. Uspjesi GTR terapije uvelike ovise o iskustvu i preciznosti terapeuta (3,21). Moguće komplikacije manifestiraju se u vidu perforacije membrane, traumatizacije reznja, što rezultira njegovom nekrozom, ili ekspanzijom membrane s posljedičnom bakterijskom kontaminacijom i upalom, pri čemu dolazi do formiranja apscesa, supuracije i jakih bolova (3,22).

Komparacijom terapije EMD-om i GTR-om, primijećen je značajniji dobitak pričvrstka i regeneracije kosti u usporedbi s izoliranom OFD terapijom, a razlike između EMD i GTR terapije bile su klinički beznačajne. Rezultati su doveli do ideje da bi kombinacija EMD-a i GTR-a mogla dovesti do 'sinergističkoga' učinka dviju terapija, što bi rezultiralo još većim dobitcima pričvrstka i kosti. Vjerovalo se da bi postavljanje membrane preko Emdogaina osiguralo dovoljno prostora za regeneraciju i preveniralo curenje emdogainskoga gela. Međutim, kombinirana terapija EMD-om i GTR-om statistički nije pokazala benefit u odnosu na monoterapiju (15).

2.5.5. EMDOGAIN I VOĐENA KOŠTANA REGENERACIJA

Vođena koštana regeneracija (guided bone regeneration, GBR) je regenerativni kirurški postupak koji uključuje korištenje koštanih transplantata ili koštanih supstitucijskih materijala za popunjavanje defekta u kombinaciji s membranama (3).

Materijali koji se koriste u osnovi mogu djelovati:

- osteogenetski – sadržavajući stanice koje potiču stvaranje nove kosti
- osteoinduktivno – inducirajući diferencijaciju matičnih mezenhimalnih stanica u osteoblaste koji produciraju novu kost
- osteokonduktivno – omogućujući depoziciju nove kosti duž grafta (3,23).

S obzirom na podrijetlo i način dobivanja, četiri su osnovne skupine graftova: autogeni, alogeni, ksenogeni graftovi i aloplastični materijali (3,23). Nakon odizanja mukoperiostalnog režnja, uklanjanja granulacijskog tkiva, obrade kosti i korijena zuba, transplantati se umeću u koštani defekt i prekrivaju membranama kako bi se zadržali na potrebnome mjestu. Slično kao i pri GTR terapiji, komplikacije nastaju kao posljedica neadekvatne preparacije režnja, ispadanja koštanoga transplantata, perforacije i ekspanzije membrane (3,24).

2.5.5.1. EMDOGAIN I AUTOGENI KOŠTANI TRANSPLANTATI

Autogeni transplantati su transplantati uzeti s različitoga mjesta iste jedinke. To mogu biti intraoralna (simfiza mandibule, tuber maksile...) ili ekstraoralna (greben ilijačne kosti) koštana tkiva, a strukturalno je riječ o spužvastoj ili kortikalnoj kosti, odnosno njihovoj kombinaciji. Autogeni graftovi imaju osteogenetski, osteoinduktivni i osteokonduktivni potencijal, a prednost se uvijek daje spužvastoj kosti koja sadrži koštanu srž i veći udio pluripotentnih stanica sposobnih za diferencijaciju. Statistički, autogeni graftovi najuspješniji su graftovi zbog svoje biokompatibilnosti (ne izazivaju alergijske reakcije, ne uzrokuju infekcije) i svoga osteogenetskog potencijala (23).

Premda autogeni graftovi pokazuju najveći potencijal, njihova kombinacija s Emdogainom još uvijek nije dovoljno istražena. U prilog tomu govori i sistematski pregledni članak Annunziata i suradnika iz 2019. obuhvaćajući svega tri istraživanja koja kombiniraju autogenu kost i Emdogain. Temeljem kliničkih parametara (dubina sondiranja, dobitak pričvrstka) nije dokazan dodatan pozitivan učinak kombinatorne terapije u odnosu na izoliranu terapiju Emdogainom (25).

2.5.5.2. EMDOGAIN I ALOGENI KOŠTANI TRANSPLANTATI

Alogeni transplantat je transplantat uzet s druge jedinke iste vrste. Prednosti alogenoga transplantata su neotvaranje drugoga operacijskog područja na istome pacijentu. S druge strane,

alogeni graftovi ne posjeduju osteogeni potencijal, što rezultira sporijim cijeljenjem koštanoga defekta, a mogući su i prijenosi infekcija među jedinkama. Alogeni graftovi dolaze kao demineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (engl. *demineralised freeze-dried bone allograft*, DFDBA) i mineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (engl. *freeze-dried bone allograft*, FDBA) (23).

Od pet provedenih kliničkih studija, tri studije pokazale su pozitivan klinički efekt kombinirane terapije EMD-om i alograftovima (15). Gurinsky i suradnici dobili su značajniju rekonstrukciju kosti kombiniranjem EMD-a i DFDBA, bez razlika u dubini sondiranja i dobitku kliničkoga pričvrstka (26). Kod Aspirella i suradnika 25 % defekata ostvarilo je dobitak pričvrstka veći od 4 mm kombiniranom terapijom, u odnosu na svega 7.1 % defekata tretiranih isključivo DFDBA-om (27). Ogihara i Tarnow utvrdili su veću redukciju PD-a i dobitak CAL-a kod pacijenata tretiranih kombinacijom EMD/FDBA, odnosno EMD/DFDBA, u odnosu na izoliranu terapiju EMD-om. Rosen i Reynolds 2002. daju prednost kombiniranoj terapiji EMD-om i FDBA-om, u odnosu na EMD i DFDBA, zbog značajnijeg dobitka pričvrstka (57.3 % +/- 9.4 % u odnosu na 49.1 % +/- 11.0 %) (28,29).

2.5.5.3. EMDOGAIN I KSENOGENI TRANSPLANTATI

Ksenogeni transplantati su transplantati dobiveni od jedinke različite vrste. Riječ je o transplantatima životinjskoga podrijetla (goveđa, teleća ili svinjska kost) koji djeluju isključivo osteokonduktivno. Slično kao i kod alogenih graftova, sporije se resorbiraju, a potencijalni su uzročnici imunološkog odgovora domaćina koji rezultiraju odbacivanjem grafta. Najčešće upotrebljavani preparati su Bio-Oss® (Geistlich Biomaterials, Switzerland) i Cerabone® (Botiss Biomaterials, Germany) (23).

Prvo provedeno istraživanje (Lekovic i suradnici 2000.) obećavalo je s obzirom na to da je prirast pričvrstka kombinacijom EMD-a i Bio-Oss® iznosio u prosjeku 3.31 mm u odnosu na prosječni prirast pričvrstka od 1.7 mm, dobiven isključivo EMD terapijom. Paralelno, dubina sondiranja također se smanjila više pri kombiniranoj terapiji (u prosjeku za 1,5 mm) (30). Zuccheli i suradnici 2003. također dokazuju veći prirast pričvrstka kombiniranom terapijom (prosječno 1,1 mm veći) (31). No, kao i kod prethodnih istraživanja, varijabilnost rezultata vidljiva je i u ovome slučaju, pa tako tri istraživanja provedena 2002. nisu uspjela potvrditi

značajnije kliničke razlike između samostalne EMD terapije i kombinirane terapije sa ksenograftovima (15).

2.5.5.4. EMDOGAIN I ALOPLASTIČNI MATERIJALI

Aloplastični materijali su sintetički, biokompatibilni, anorganski nadomjestci koji djeluju isključivo osteokonduktivno. To su ujedno jedini nadomjestci kod kojih nije dokazana regenerativna sposobnost pa danas ostaju kao materijali koji isključivo popunjavaju defekt. Nekoliko je skupina aloplastičnih nadomjestaka: beta-trikalcij-fosfat (β -TCP), hidroksiapatit (HA), bioaktivna stakla (BG), biokeramika (BCP) (3,23).

Samo dva istraživanja utvrdila su pozitivan efekt kombiniranja Emdogaina s aloplastičnim nadomjestcima (15). Kuru i suradnici su 2006. tretiranjem 23 intrakoštana defekta dubine ≥ 4 mm, kombinacijom EMD-a i bioaktivnoga stakla, dobili prosječno 1 mm više kliničkoga pričvrstka u odnosu na izoliranu EMD terapiju, a De Leonardis i suradnici 2013. sličan učinak ostvarili su kombiniranjem EMD-a s hidroksiapatitom i beta-trikalcij-fosfatom (32,33). Ostalih pet istraživanja nije uspjelo dokazati prethodne rezultate (Tablica 4) (15).

TABLICA 4. Usporedba prosječne redukcije dubine sondiranja i dobitka kliničkoga pričvrstka kod izolirane (EMD) terapije i kombinirane terapije (EMD + aloplastični materijali) (15).

ISTRAŽIVANJE	INTRAKOŠTANI DEFEKTI (DUBINA, BROJ DEFEKATA)	ALOPLASTIČNI MATERIJAL	PROSJEČNA REDUKCIJA DUBINE SONDIRANJA (mm)	PROSJEČNI DOBITAK KLINIČKOG PRIČVRSTKA (mm)
Sculean i sur. 2002.	≥ 3 mm, 28	BG	4,22	3,07
		EMD + BG	4,15	3,22
Sculean i sur. 2005	≥ 3 mm, 30	EMD	4,5	3,9
		EMD + BG	4,2	3,2
Kuru i sur. 2006.	≥ 4 mm, 23	EMD	5,03	4,06
		EMD + BG	5,73	5,17
Bokan i sur. 2006	≥ 3 mm, 56	EMD	3,9	3,7
		EMD + β -TCP	4,1	4,0
Jepsen i sur. 2008	≥ 4 mm, 73	EMD	2,55	1,83
		EMD + BCP	1,93	16,31
Meyle i sur. 2011.	≥ 4 mm, 73	EMD	2,9	1,9
		EMD + BCP	2,8	1,7
De Leonardis i sur. 2013.	≥ 3 mm, 34	EMD	3,51 – 3,76	2,73 – 2,95
		EMD + β -TCP/HA	4,00 – 4,25	3,47 – 3,63

2.6. POVIJEST EMDOGAINA U NEKIRURŠKOJ PARODONTNOJ TERAPIJI

Iako se Emdogain već dugi niz godina uspješno koristi u sklopu regenerativne kirurške terapije, 'flapless' tehnika aplikacije Emdogaina relativno je nova tehnika u svijetu parodontologije. Kako samo ime kaže, riječ je o minimalno invazivnoj tehnici kod koje se, bez odizanja mukoperiostalnog reznja, Emdogain praktički aplicira na slijepo u duboke parodontne džepove. Prije aplikacije zub se anestezira i provede se nekirurško uklanjanje supragingivnih i

subgingivnih naslaga. Gingiva se potom dvije minute mehanički retraktira vaticom namočenom u fiziološku otopinu, džep se ispere fiziološkom otopinom, a površina korijena tretira 24 postotnom otopinom etilendiaminotetraoctene kiseline u svrhu uklanjanja zaostatnog sloja i bakterija s površine korijena. U konačnici, džep se još jednom ispere fiziološkom otopinom kako bi se otplavila kiselina, a potom uz pomoć posebnih nastavaka Emdogain aplicira od dna do vrha džepa (34).

Gutierrez i suradnici 2003. prvi su ispitali učinkovitost EMD-a kao dodatka nekirurškoj parodontnoj terapiji. Uspoređivali su redukciju dubine sondiranja i dobitak pričvrstka između eksperimentalne grupe (tretirane NSPT-om i EMD-om) i kontrolne grupe (tretirane samo NSPT-om) tri mjeseca nakon završetka terapije. Rezultati nisu dokazali korisnost EMD-a kao dodatka NSPT-u, a dobiveni rezultati bili su čak bolji u kontrolnoj skupini (35).

Mombelli i suradnici 2005. proveli su slično istraživanje, s tim da su u terapiju uključili i sistemske antibiotike. Značajnija redukcija dubine sondiranja i porast pričvrstka zapaženi su 6 i 12 mjeseci postterapijski među pacijentima koji su uzimali dodatno sistemske antibiotike umjesto placeba, a najviše među onima koji su bili tretirani NSPT-om, Emdogain-om i antibioticima. S druge strane, među pacijentima tretiranim isključivo Emdogainom i NSPT-om, bez antibiotika, benefit Emdogaina bio je zanemarivo malen (36).

Pokolebani lošim rezultatima, na nova istraživanja trebalo se čekati gotovo 15 godina. Tek 2019. Graziani i suradnici daju novu šansu 'flapless' tehnici aplikacije Emdogaina. Odabrani pacijenti imali su aproksimalni CAL ≥ 3 mm na ≥ 2 nesusjedna zuba, BoP <25 % i radiološki dokazan gubitak kosti, bez sistemskih oboljenja, a uključeni su bili i pušači. Rezultati istraživanja, nakon 3 mjeseca, pokazali su redukciju PI, BOP-a i redukciju PD-a u pacijenata tretiranih isključivo nekirurškom terapijom i u pacijenata tretiranih dodatno i Emdogainom. Međutim, pacijenatima tretiranim Emdogainom dubina sondiranja smanjena je u prosjeku za 1.10 ± 1.35 mm više u odnosu na skupinu tretiranu isključivo NSPT-om, a dobitak pričvrstka bio je veći u prosjeku za 1.01 ± 1.43 mm (37).

Jentsch i suradnici su potom 2021. proveli istraživanje na pacijentima s generaliziranim parodontitisom. Poslije provedene inicijalne parodontološke terapije, nakon 3 do 6 mjeseci, aplicirali su im Emdogain u rezidualne džepove dubine između 5 i 8 mm na dva zuba, dok su na druga dva zuba proveli isključivo reinstrumentaciju. Nakon 6 mjeseci dubina sondiranja smanjila se u prosjeku za 0.79 ± 1.3 mm, a nakon 12 mjeseci za 0.85 ± 1.1 mm više na zubima tretiranim dodatno i Emdogainom. Također, broj se rezidualnih džepova smanjio za 69 % nakon

6, odnosno za 80 % nakon 12 mjeseci na eksperimentalnim zubima u usporedbi s 34 % nakon 6, odnosno 42 % nakon 12 mjeseci kod reinstrumentiranih zubi (38).

Još jedno istraživanje iz 2021. (Schallhorn i suradnici) pokazalo je značajniju redukciju BOP-a (<17.8 %) i konverziju dubokih džepova (79.8 %) kod testne grupe (tretirani Emdogainom i NSPT-om) u odnosu na kontrolnu grupu (tretirani isključivo NSPT-om; BoP <23.1 %; broj konvertiranih džepova 65.9 %). S druge strane, istraživanje nije pokazalo značajniju razliku u redukciji dubine sondiranja i dobitku CAL-a između dviju skupina (39).

3. RASPRAVA

Parodontitis kao razarajuća bolest potpornog aparata zuba i dalje je za liječenje među najkompleksnijim ljudskim bolestima. Uspjeh terapije ovisan je o velikome broju čimbenika (3).

Koliki je benefit Emdogaina u kombinatornoj terapiji s GTR-om ili GBR-om, još uvijek je osjetljivo pitanje. Mnoga provedena istraživanja krajem 90-ih i početkom 2000-ih dokazala su kako Emdogain, kao noviji preparat na tržištu, može stati rame uz rame s dotad već ustaljenom i klinički dokazanom GTR terapijom. S druge strane, nisu postignuti značajniji klinički rezultati kombinacijom navedenih terapija (15). Kontradiktorni rezultati prisutni su i pri kombiniranju Emdogaina s koštanim graftovima. Iako autogeni graftovi imaju najveći potencijal, niti jedno od tri istraživanja nije dokazalo veći uspjeh adicije Emdogaina. Razlog leži u činjenici što se autogeni graftovi resorbiraju najbrže od svih (23,25). Isto tako, od pet dostupnih istraživanja koja kombiniraju Emdogain s alogenim graftovima, samo su tri dokazala nešto veći dobitak pričvrstka kombinatornom terapijom (15). U odnosu na autogene i alogene graftove, ksenograftovi i aloplastični materijali djeluju isključivo osteokonduktivno (3). Varijabilnost rezultata vidljiva je i kod kombinirane terapije Emdogainom sa ksenograftovima i aloplastičnim nadomjestcima. Tako samo dva istraživanja (Lekovic i suradnici 2000., Zucchelli i suradnici 2003.) dokazuju nešto veći dobitak pričvrstka kombinacijom Emdogaina i BioOss-a dok trima to nije pošlo za rukom (15,30,31). Dva su istraživanja utvrdila pozitivan učinak Emdogaina kao dodatka bioaktivnome staklu (Kuru i suradnici 2006.) ili beta-trikalcij-fosfatu/hidroksiapatitu (De Leonardis i suradnici 2013.) (32,33).

'Flapless' aplikacija Emdogaina novost je u području regenerativne parodontologije i pokušaj je približavanja utopiji kojoj kliničari teže. S današnjim naglaskom na minimalnu invazivnu i estetsku stomatologiju, takav suvremeni pristup ne zahtijeva operacije odizanja režnja, postavljanja membrana, augmentacije kosti pa sa sobom nosi manje rizika i komplikacija. Pored toga, zahvat iziskuje manje vremena od uobičajenih kirurških, a postoperativno razdoblje oporavka ugodnije je pacijentu (3,22).

S obzirom na 'starost' tehnike, još uvijek smo uskraćeni za kvalitetna istraživanja. Dosadašnja se mogu podijeliti u dvije etape. Prva etapa, početkom 2000-ih, nije uspjela dokazati benefit Emdogaina u kombinaciji s NSPT-om (Gutierrez i suradnici 2003., Mombelli i suradnici 2005.), dok nešto novija istraživanja ipak bude nadu (Grazziani i suradnici 2019., Jentsch i suradnici 2019., Schallhorn i suradnici 2021.) (35-39). Iako novija istraživanja gledaju s dozom optimizma na 'flapless' tehniku, rezultati su im i dalje oprečni. Tako primjerice Grazziani i suradnici, Jentsch i suradnici dokazuju veću redukciju dubine sondiranja i veći dobitak

kliničkoga pričvrstka za razliku od Schallhorn i suradnika kod kojih nije došlo do značajnijih pomaka navedenih parametara (37-39).

,

4. ZAKLJUČAK

Sumirajući prethodna istraživanja, može se zaključiti kako još uvijek ne postoji jedinstveno mišljenje treba li Emdogain kombinirati s drugim regenerativnim kirurškim zahvatima, s obzirom na to da se komparabilni rezultati mogu postići i isključivo OFD + EMD terapijom. Stoga, pokušaj plasiranja 'flapless' tehnike aplikacije Emdogaina možda i nije tako suluda ideja. Referiramo li se na osnove regeneracije, ključ je adekvatno očistiti, dekontaminirati površinu korijena, stabilizirati ugrušak i kvalitetno ispuniti defekt. Ono što 'flapless' tehniku još uvijek čini inferiornijom u odnosu na OFD upravo je manja redukcija plaka i kamenca zbog nepreglednosti i nepristupačnosti pojedinih područja. Ono što sa sigurnošću možemo reći jest da Emdogain ostaje jedini tržišno dostupni produkt koji je sposoban regenerirati sve strukture parodonta. U kojoj mjeri i opsegu - još uvijek je individualno. Uspjeh terapije, dakako, ne ovisi isključivo o produktu. Tu su i drugi parametri poput karakteristika defekta, pristupačnosti terapijskog područja, iskustva terapeuta, ali i čimbenici vezani uz pacijenta – sistemske bolesti, (ne)pridržavanje postterapijskoga protokola, pušenje – koji mogu kompromitirati uspjeh. Emdogain u kombinaciji s NSPT-om ulazi na mala vrata u terapijsku domenu parodontitisa. Prvi korak povećanju predvidivosti i efikasnosti terapije mogla bi biti filtracija pacijenata pogodnih za navedenu terapiju. Tako bi se veća uspješnost mogla očekivati kod jednokorijenskih zuba, džepova koji nisu preduboki te nepušača, s obzirom na povećanje vjerojatnosti potpune eliminacije plaka, kamenca i urednoga postterapijskog cijeljenja. Ipak, potreban je još velik broj dobro organiziranih istraživanja kako bi se zaista utvrdio potencijal i procijenila uspješnost terapije.

5. LITERATURA

1. Periodontal Disease | Oral Health Conditions | Division of Oral Health | CDC [Internet]. 2018 [citirano 07. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/periodontal-disease.html>
2. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* 2017.; 11(2):72–80.
3. Lindhe J i sur., Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4.izd. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. 1072 str.
4. Citterio F, Gualini G, Chang M, Piccoli GM, Giraudi M, Manavella V, i ostali. Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* siječanj 2022.; 49(1):2–14.
5. Rathva VJ. Enamel matrix protein derivatives: role in periodontal regeneration. *Clin Cosmet Investig Dent.* 01. prosinac 2011.; 3:79–92.
6. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, i ostali. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* lipanj 2018.;89 Suppl 1:S74–84.
7. Mehrotra N, Singh S. Periodontitis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 07. rujan 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541126/>
8. Löe H. The role of bacteria in periodontal diseases. *Bull World Health Organ.* 1981.;59(6):821–5.
9. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, i ostali. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* lipanj 2018.;89 Suppl 1:S173–82.
10. Plančak D ur., Parodontologija, stomatološki atlas. 3.izd. Zagreb: Naklada slap; 2009. 532 str.
11. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Pharmaceuticals.* 12. svibanj 2021.;14(5):456.
12. Pejčić A, Kojović D, Mirković D, Minić I. Stem Cells for Periodontal Regeneration. *Balk J Med Genet BJMG.* 2013.;16(1):7–12.
13. Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. *J Periodontol.* ožujak 1978.;49(3):119–34.

14. Lyngstadaas SP, Wohlfahrt JC, Brookes SJ, Paine ML, Snead ML, Reseland JE. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthod Craniofac Res.* kolovoz 2009.;12(3):243–53.
15. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, i ostali. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* kolovoz 2016.;43(8):668–83.
16. Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol.* rujun 1997.;24(9 Pt 2):669–77.
17. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, i ostali. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontal Res.* kolovoz 1999.;34(6):310–22.
18. Yukna RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol.* svibanj 2000.;71(5):752–9.
19. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* rujun 1997.;24(9 Pt 2):705–14.
20. Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D. A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12-month re-entry study. *J Periodontol.* siječanj 2001.;72(1):25–34.
21. Sasaki JI, Abe GL, Li A, Thongthai P, Tsuboi R, Kohno T, i ostali. Barrier membranes for tissue regeneration in dentistry. *Biomater Investig Dent.* 8(1):54–63.
22. Haridas AV, Deepika PC, Nagarjuna Reddy YV. Complications of GTR. *Int. J of Basic and Applied Medicine Sciences.* 2014 May-Aug;4(2):149-154
23. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J.* 2014.;8:56–65.
24. Lim G, Lin GH, Monje A, Chan HL, Wang HL. Wound Healing Complications Following Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2018.;33(1):41–50.
25. Annunziata M, Piccirillo A, Perillo F, Cecoro G, Natri L, Guida L. Enamel Matrix Derivative and Autogenous Bone Graft for Periodontal Regeneration of Intrabony

26. Defects in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mater Basel Switz. 19. kolovoz 2019.;12(16):2634.
27. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol. listopad 2004.;75(10):1309–18.
28. Aspriello SD, Ferrante L, Rubini C, Piemontese M. Comparative study of DFDBA in combination with enamel matrix derivative versus DFDBA alone for treatment of periodontal intrabony defects at 12 months post-surgery. Clin Oral Investig. travanj 2011.;15(2):225–32.
29. Ogihara S, Tarnow DP. Efficacy of enamel matrix derivative with freeze-dried bone allograft or demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects: a randomized trial. J Periodontol. listopad 2014.;85(10):1351–60.
30. Rosen PS, Reynolds MA. A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. J Periodontol. kolovoz 2002.;73(8):942–9.
31. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. J Periodontol. srpanj 2000.;71(7):1110–6.
32. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. J Periodontol. prosinac 2003.;74(12):1725–35.
33. Kuru B, Yilmaz S, Argin K, Noyan U. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. Clin Oral Investig. rujan 2006.;10(3):227–34.
34. De Leonardis D, Paolantonio M. Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. J Periodontol. travanj 2013.;84(4):444–55.
35. On the way to non-surgical regeneration – 25 years of Straumann® Emdogain® [Internet]. [citirano 07. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://www.straumann.com/en/discover/youtooth/article/patients/2020/on-the-way-to-non-surgical-regeneration-25-years-of-straumann-emdogain.html>

36. Gutierrez MA, Mellonig JT, Cochran DL. Evaluation of enamel matrix derivative as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* kolovoz 2003.;30(8):739–45.
37. Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: clinical effects. *J Clin Periodontol.* ožujak 2005.;32(3):225–30.
38. Graziani F, Gennai S, Petrini M, Bettini L, Tonetti M. Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Periodontol.* veljača 2019.;46(2):231–40.
39. Jentsch HFR, Rocuzzo M, Pilloni A, Kasaj A, Fimmers R, Jepsen S. Flapless application of enamel matrix derivative in periodontal retreatment: A multicentre randomized feasibility trial. *J Clin Periodontol.* svibanj 2021.;48(5):659–67.
40. Schallhorn RA, McClain PK, Benhamou V, Doobrow JH, Grandin HM, Kasaj A. Application of enamel matrix derivative in conjunction with non-surgical therapy for treatment of moderate to severe periodontitis: A 12-month, randomized prospective, multicenter study. *J Periodontol.* svibanj 2021.;92(5):619–28.

Toni Jukić rođen je 15. veljače 1999. u Splitu. Nakon završene opće gimnazije u rodnome gradu, IV. gimnazije „Marko Marulić”, 2017. godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu koji završava u propisanome roku s odličnim uspjehom.