

# Koliko je uspješna regenerativna parodontološka kirurgija na temelju varijable zatvaranja džepa?

---

Jukić, Nikolina

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:114357>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Nikolina Jukić

**KOLIKO JE USPJEŠNA REGENERATIVNA  
PARODONTOLOŠKA KIRURGIJA NA  
TEMELJU VARIJABLE ZATVARANJA  
DŽEPA?**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

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

Mentor rada: prof. dr. sc. Darko Božić, Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Žaklina Vrbić, mag. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Marta Ćurić, mag. philol. angl.

Rad sadrži: 30 stranica

0 tablica

0 slika

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 diplomskog 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 nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

*Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Darku Božiću na savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.*

*Neizmjereno hvala mojim roditeljima, bratu i sestri te cijeloj rodbini što su bili moj oslonac i neizmjerena podrška kroz cijelo školovanje. Bez vas ne bih bila tu gdje jesam.*

*Mojim kolegama i prijateljima, hvala na blizini, prijateljstvu i konstantnoj motivaciji te svim zajedničkim trenucima tijekom studiranja. Hvala vam što ste sa mnom dijelili i suze i radosti. Posebno hvala mojoj Ekskluziv grupi, uz vas su svi sati provedeni na faksu prolazili brže, ljepše i zabavnije.*

## **KOLIKO JE USPJEŠNA REGENERATIVNA PARODONTOLOŠKA KIRURGIJA NA TEMELJU VARIJABLE ZATVARANJA DŽEPA?**

### **Sažetak**

Parodontitis je kronična multifaktorijalna upalna bolest karakterizirana progresivnom destrukcijom pričvrstnog aparata zuba uključujući periodontalni ligament i alveolarnu kost. Progresijom parodontitisa dolazi do nastanka parodontnih intrakoštanih defekata, koji povećavaju rizik za progresiju bolesti i uglavnom zahtijevaju dodatnu kiruršku terapiju. U regenerativnu parodontološku kirurgiju spadaju postupci koji za cilj imaju obnovu izgubljene parodontne potpore, to jest, stvaranje novog cementa s urastajućim kolagenim vlaknima, novog periodontalnog ligamenta i nove alveolarne kosti. Različitim istraživanjima te dugoročnim praćenjima parodontoloških pacijenata pokazalo se kako je regenerativna parodontološka terapija izrazito djelotvorna u očuvanju zuba. Regenerativnom terapijom intrakoštanih defekata postignuta je veća redukcija dubine sondiranja (PPD) i veći dobitak razine kliničkog pričvrsta u odnosu na otvoreno struganje i poliranje korijena. Primjenom metoda očuvanja papile te minimalno invazivnih zahvata značajno su poboljšani klinički i radiološki rezultati regenerativne terapije. Različiti su načini procjene regeneracije parodonta, a u kliničkoj praksi najčešće se koriste postoperativne vrijednosti PPD-a i CAL-a. Jedan od načina prikazivanja rezultata je varijabla zatvaranja džepa (eng. *pocket resolution*), definirana kao  $PPD \leq 4$  mm te  $PPD \leq 3$  mm. Promatranjem uspješnosti na temelju varijable zatvaranja džepova može se zaključiti kako EMD i GTR predstavljaju održive kirurške pristupe u postizanju zatvaranja džepa.

**Ključne riječi: parodontitis, regenerativna parodontološka kirurgija, zatvaranje džepa**

## **HOW SUCCESSFUL IS REGENERATIVE PERIODONTAL THERAPY BASED ON POCKET CLOSURE RESULTS?**

### **Summary**

Periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory disease characterized by progressive destruction of the tooth-supporting apparatus including the periodontal ligament and alveolar bone. The progression of periodontitis leads to the formation of periodontal intraosseous defects, which increase the risk of disease progression and generally require additional surgical therapy. Regenerative periodontal therapy includes procedures aimed at restoring lost periodontal support, that is, creating new cement with growing collagen fibers, new periodontal ligament and new alveolar bone. Various researches and long-term monitoring of periodontal patients have shown that regenerative periodontal therapy is extremely effective in preserving teeth. Regenerative therapy of intraosseous defects achieved a greater reduction in pocket probing depth (PPD) and a greater gain in the level of clinical attachment compared to open flap debridement. Application of papilla preservation methods and minimally invasive procedures significantly improved the clinical and radiological results. There are different ways of assessing periodontal regeneration, and in clinical practice, postoperative PPD and CAL values are most often used. One way of displaying the results is the pocket resolution variable, defined as  $PPD \leq 4$  mm and  $PPD \leq 3$  mm. By observing the success rate based on the pocket closure variable, it can be concluded that EMD and GTR represent viable surgical approaches in achieving pocket closure.

**Key words: periodontitis, regenerative periodontal therapy, pocket closure**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. USPJEŠNOST REGENERATIVNE PARODONTOLOŠKE KIRURGIJE NA TEMELJU VARIJABLE ZATVARANJA DŽEPA .....	3
2.1. Građa parodonta .....	4
2.2. Parodontitis: epidemiologija i etiologija.....	6
2.3. Cijeljenje parodontne rane.....	7
2.3.1. Specifičnosti cijeljenja parodontne rane .....	7
2.3.2. Regenerativna sposobnost stanica.....	8
2.4. Regenerativna terapija .....	9
2.4.1. Ciljevi regenerativne terapije .....	9
2.4.2. Regenerativni materijali .....	9
2.4.2.1. Kost i koštani nadomjesni materijali .....	9
2.4.2.2. Vođena tkivna regeneracija (engl. Guided tissue regeneration – GTR).....	11
2.4.3. Biološki agensi .....	12
2.4.4. Dizajn režnja u regenerativnoj parodontološkoj kirurgiji .....	14
2.4.5. Modificirana metoda očuvanja papile (eng. modified papilla presevation technique, MPPT), 1995. ....	14
2.4.5.1. Pojednostavljena tehnika očuvanja papile (eng. simplified papilla preservation technique, SPPT), 1999.....	15
2.4.5.2. Modificirana minimalno invazivna kirurška tehnika (eng. modified minimally invasive surgical technique, M-MIST), 2009. ....	15
2.4.5.3. Tehnika očuvanja cijele papile (eng. entire papilla preservation technique, EPPT), 2017.....	15
2.4.6. Čimbenici koji utječu na ishod terapije.....	16
2.5. Uspješnost regenerativne terapije na temelju varijable zatvaranja džepa .....	17
3. RASPRAVA .....	19
4. ZAKLJUČAK .....	22

5. LITERATURA .....	24
6. ŽIVOTOPIS.....	29



## **Popis skraćenica**

**OFD** (eng. *open flap debridement*) – pristup otvorenog režnja

**CAL** (eng. *clinical attachment level*) – razina kliničkog pričvrstka

**PPD** (eng. *pocket probing depth*) – dubina sondiranja

**PDL** – periodontalni ligament

**PDLSC** (eng. *periodontal ligament stem cells*) – matične stanice periodontnog ligamenta,

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

**FDDBA** (engl. *freeze-dried bone allograft*) – mineralizirani transplantat suho smrznute kosti

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

**PDGF** (eng. *platelet-derived growth factor*) – trombocitni faktor rasta

**IGF** (eng. *insulin-like growth factor*) – faktor rasta sličan inzulinu

**TGF- $\beta$**  (eng. *transforming growth factor- $\beta$* ) – transformirajući faktor rasta beta

**BMP** (eng. *bone morphogenetic protein*) – koštani morfogeni protein

**VEGF** (eng. *vascular endothelial growth factor*) – vaskularni endotelni faktor rasta

**FGF** (eng. *fibroblast growth factor*) – fibroblastni faktor rasta

**MPPT** (eng. *modified papilla preservation technique*) – modificirana metoda očuvanja papile

**SPPT** (eng. *simplified papilla preservation technique*) – pojednostavljena tehnika očuvanja papile

**M-MIST** (eng. *modified minimally invasive surgical technique*) – modificirana minimalno invazivna kirurška tehnika

**EPP** (eng. *entire-papilla preservation*) – tehnika očuvanja čitave papile

**COM** (eng. *composite outcome measure*) – mjerenje kompozitnog ishoda

**PPT** (eng. *papilla preservation techniques*) – metode očuvanja interdentalne papile

**RCT** (eng. *randomised clinical trials*) – randomizirani klinički pokus

**NNT** (eng. *number needed to treat*) – broj bolesnika potreban za liječenje

**EMD** (eng. *enamel matrix derivative*) – derivat caklinskog matriksa

**EDTA** (eng. *ethylenediaminetetraacetic acid*) – etilemdiamintetraoctena kiselina

**e-PTFE** (eng. *expanded polytetrafluoroethylene*) – ekspanzirani politetrafluoretilen



Parodontitis je široko rasprostranjena te je šesta po učestalosti kronična bolest na svijetu koja progresivno uništava strukture koje podupiru zub te u konačnici dovodi do gubitka zuba. Liječenje parodontitisa često zahtijeva kombinaciju terapijskih modaliteta. Subgingivni debridement smatra se zlatnim standardnom parodontološke terapije. Zubi s dubokim intrakoštanim defektima, zahvaćenim furkacijama te dubokim džepovima predstavljaju izazov za nekiruršku terapiju zbog težine pristupa defektu. Stoga je u takvim slučajevima indicirana parodontološka kirurgija. Terapija dubokih intrakoštanih defekata često je izazovna i ključni je faktor u procjeni složenosti parodontitisa. Prisutnost takvih defekata povezana je uz povećan rizik napredovanja parodontne bolesti te gubitka pričvrška, ukoliko se ne liječi. Nekoliko je pristupa u opciji za liječenje intrakoštanih defekata, uključujući struganje i poliranje korjenova, pristup otvorenog režnja (eng. *open flap debridement, OFD*) te regenerativnu parodontološku terapiju.

Regeneracija parodonta histološki se definira kao regeneracija tkiva koja pričvršćuju zub uključujući alveolarnu kost, parodontni ligament te cement, na prethodno oštećenoj površini korijena. Brojne studije pokazale su značajno povećanje kliničke razine pričvrška, smanjenje dubine sondiranja džepova te dobitak novostvorene kosti korištenjem regenerativnih metoda.

Nakon regenerativne parodontološke terapije, procjena ishoda uglavnom se bazira na mjerenju parodontoloških indeksa poput razine kliničkog pričvrška (eng. *clinical attachment level, CAL*), dubine sondiranja (eng. *pocket probing depth, PPD*) ili sondiranjem razine kosti. Među njima, CAL se smatra „zlatnim standardom“ zbog povezanosti gubitka razine kliničkog pričvrška i gubitka zuba na dugoročnoj bazi. Nedavno je predložena nova varijabla kojom se iskazuje uspješnost regenerativne parodontološke terapije, a temelji se na postotku zatvaranja džepova, definirana završnim  $PPD \leq 4$  mm odnosno  $\leq 3$  mm.

Cilj rada pokazati je uspješnost različitih pristupa regenerativne parodontološke kirurgije na temelju varijable zatvaranja džepa.

**2. USPJEŠNOST REGENERATIVNE PARODONTOLOŠKE KIRURGIJE NA  
TEMELJU VARIJABLE ZATVARANJA DŽEPA**

## 2.1. Građa parodonta

Parodont ili pričvrсни aparat zuba sidri i podupire zub pomoću mineraliziranih i nemineraliziranih tkiva. Tkiva koja čine parodont su gingiva, periodontalni ligament, cement i alveolarna kost.

Gingiva je dio sluznice usne šupljine koji prekriva alveolarne nastavke čeljusti (1). Anatomski, dijeli se na slobodnu, pričvrсну i interdentalnu gingivu. Slobodna gingiva definira se kao rub gingive koji okružuje zub poput ovratnika, koraljno je crvene boje i čvrste konzistencije. Pričvrсна gingiva dio je gingive koji je čvrst, rezilijentan te čvrsto vezan uz podležeći periost. Ima površinu poput narančine kore. Oblik interdentalne gingive određuje kontaktna točkom između zuba, širina aproksimalnog prostora i caklinsko-cementno spojište. Mikroskopski, epitel gingive dijeli se na keratinizirani, tj. oralni epitel i nekeratinizirani, tj. spojni epitel i oralni sulkusni epitel.

Cement, kalcificirano avaskularno mezenhimalno tkivo, pokriva dentin u području korijena zuba (2). Po građi je sličan kosti, ali nema koštanih kanala, lamela i krvnih žila. Deblji je u području vrška korijena, gdje se nalaze cementociti, stanice slične osteocitima i smještene u lakunama. Cement na mehaničku silu reagira resorpcijom starog ili stvaranjem novog tkiva. Glavna funkcija cementa je sidrenje kolagenih vlakana parodontnog ligamenta (3). Ovisno o lokaciji, morfologiji i histološkom izgledu, cement dijelimo na acelularni cement s ekstrinzičnim vlaknima, celularni cement s unutarnjim vlaknima, cement s mješovitim vlaknima, afibrilarni cement te prijelazni cement.

Periodontalni ligament (PDL) gusto je vezivno tkivo bogato stanicama i krvnim žilama (3). Okružuje korijen zuba te ga spaja s alveolarnom kosti. Kolagena vlakna čine približno 90% vlakana parodontnog ligamenta, a više od 70% njih čini kolagen tipa I. Raspoređena su tako da odolijevaju pritisku tijekom žvakanja, a dopuštaju i ograničeno pomicanje zuba. Snopove vlakana koja povezuju cement zuba s alveolnom kosti nazivamo glavnim vlaknima ili Sharpeyevim vlaknima (3). Stanice PDL-a mogu se podijeliti na: sintetske (osteoblasti, fibroblasti, cementoblasti), resorptivne (osteoklasti, cementoklasti), progenitorne stanice (nediferencirane mezenhimalne stanice), druge epitelne stanice (Malassezovi epitelni ostatci) i na stanice vezivnog tkiva (mastociti i makrofagi) (2).

Alveolarna kost dio je maksile i mandibule koji formira i podupire alveole zuba. On se razvija zajedno s razvojem i erupcijom zuba, a kada dođe do gubitka zuba, on se polagano resorbira

(4). Tri se tvorbe mogu razlikovati na alveolarnom nastavku: prava alveolarna kost, vanjska kompaktna kost te spongiozna kost.

## 2.2. Parodontitis: epidemiologija i etiologija

Parodontitis je kronična multifaktorijalna upalna bolest koju uzrokuje disbiotički biofilm. Karakterizira ga progresivno razaranje potpornog aparata zuba. Njegove glavne značajke uključuju gubitak potpornog parodontnog tkiva, a to se očituje kliničkim gubitkom pričvrstka i radiološki utvrđenim gubitkom alveolarne kosti, prisutnošću parodontnih džepova te krvarenjem gingive (5).

2017. godine dogovoreno je da se u skladu s trenutnim patofiziološkim spoznajama mogu razlikovati tri oblika parodontitisa:

1. Nekrotizirajući parodontitis,
2. Parodontitis kao manifestacija sistemske bolesti,
3. Parodontitis – udruženi naziv za prijašnje oblike bolesti „kronični“ i „agresivni“ (6).

Visoka prevalencija parodontne bolesti u adolescenata, odraslih i starijih osoba čini je javnozdravstvenim problemom. Nekoliko čimbenika rizika kao što su pušenje, loša oralna higijena, dijabetes, lijekovi, dob, naslijeđe i stres povezani su s parodontnim bolestima (7). Procjenjuje se kako teški oblici parodontitisa zahvaćaju oko 19% odrasle svjetske populacije, što je više od milijardu slučajeva širom svijeta (8). Parodontitis je jedan od glavnih uzroka gubitka zuba što kompromitira mastikaciju, estetiku, samopouzdanje te kvalitetu života (9).



## 2.3. Cijeljenje parodontne rane

### 2.3.1. Specifičnosti cijeljenja parodontne rane

Rana je povredom uzrokovan prekid kontinuiteta tkiva koji prati cijeljenje (10). To je ujedno i upalna reakcija koju obilježava pojačana prokrvljenost, eksudacija tkivne tekućine i celularna infiltracija.

Histološke studije pokazale su kako parodontološki kirurški zahvati mogu imati različite obrasce cijeljenja rane. Razlikujmo cijeljenje stvaranjem dugog spojnog epitela i parodontalnu regeneraciju, koja podrazumijeva *de novo* stvaranje cementa, funkcionalno usmjerenog periodontalnog ligamenta, alveolarne kosti i gingive (11).

Opći principi cijeljenja, događaji na staničnoj i molekularnoj razini u neoralnim područjima, mogu se primijeniti na procese cijeljenja nakon parodontoloških kirurških postupaka. Trauma uzrokuje oštećenje kapilara i hemoragiju te kao rezultat dolazi do stvaranja krvnog ugruška. Stvaranje krvnog ugruška brz je odgovor na bilo kakvu traumu. Ugrušak ima dvije funkcije: privremeno štiti ogoljena tkiva te služi kao privremeni matriks za migraciju stanica (12). Sastoji se od svih staničnih komponenti krvi, crvenih i bijelih krvnih stanica te trombocita, u matriksu fibrina, plazmatskog fibronektina, vitronektina i trombosporina (13). Daljnje cijeljenje odvija se u fazama, upalnoj fazi, fibroblastičnoj i fazi sazrijevanja. Upalna faza cijeljenja traje tri do pet dana. Dolazi do aktivacije medijatora upale, prvi na liniji obrane su nespecifični neutrofili, a nakon što limfociti prepoznaju antigen dolazi do specifičnog upalnog odgovora. Tu fazu nazivamo i fazom čišćenja. Slijedi fibroblastična, odnosno granulacijska faza. Stvara se specijalizirano granulacijsko tkivo, bogato fibroblastima, koji počinju odlagati neorganizirana kolagena vlakna. U toj fazi događa se i neoangiogeneza. U fazi sazrijevanja rane kolagene niti zamjenjuju se organiziranim nitima te se smanjuje vaskularizacija rane. Postoperativno epitelno cijeljenje parodontne rane završava nakon 7-14 dana. Sazrijevanje granulacijskog tkiva dovodi do regeneracije ili reparacije (ožiljkastog cijeljenja) ozlijeđenog tkiva. Hoće li tkivo cijeliti regeneracijom ili reparacijom ovisi o dva ključna faktora: dostupnosti potrebnih tipova stanica te prisutnosti odnosno odsutnosti signalnih putova potrebnih za regrutiranje i stimuliranje tih stanica (14).

Složeniji proces cijeljenja događa se kada se mukoperiostalni režanj postavi na instrumentiranu površinu korijena bez parodontnog pričvrška. U ovom slučaju, rubovi rane nisu dva nasuprotna vaskularna ruba gingive, već se sastoje od krute nevaskularizirane mineralizirane površine zuba s jedne strane, i vezivnog tkiva i epitela režnja s druge strane (11). Prvu etapu cijeljenja na

granici zuba i režnja predstavlja apsorpcija i prijanjanje proteina plazme na površinu korijena. Nakon nekoliko minuta razvija se fibrinski ugrušak pričvršćen za površinu korijena. U roku od nekoliko sati uočava se rana faza upale. Upalne stanice, pretežito neutrofili i monociti, nakupljaju se na površini korijena. Unutar 3 dana javlja se kasna faza upale, makrofagi migriraju u područje rane što je praćeno stvaranjem granulacijskog tkiva. Tjedan dana nakon, vidljiv je vezivni pričvrstak na površini korijena, no mogu se uočiti i područja fibrinskog ugruška u različitim fazama sazrijevanja, ovisno o volumenu rane. U početnoj fazi upale ključnu ulogu ima stabilnost režnjeva, koja se postiže šivanjem.

### **2.3.2. Regenerativna sposobnost stanica**

Ishod cijeljenja ovisi o izvoru stanica koje naseljavaju eksponiranu površinu korijena. Do stvaranja dugog spojnog epitela, dolazi ako stanice epitela naseljavaju površinu korijena, ako su to stanice vezivnog tkiva gingive, može se očekivati resorpcija korijena, a u slučaju kad su to stanice kosti, doći će do ankiloze. Regeneracija tkiva, stvaranje novog pričvrstka, dogodit će se ukoliko korijensku površinu nasele stanice periodontnog ligamenta. Nekoliko studija, provedenih od strane Karringa, Nymana i sur. (15), potvrđuju da se preteče stanica za stvaranje parodontnog pričvrstka nalaze isključivo u periodontalnom ligamentu.

Seo i suradnici 2004. uspješno su izolirali multipotentne matične stanice periodontnog ligamenta (eng. *periodontal ligament stem cells, PDLSC*) iz impaktiranih trećih kutnjaka (16). Otkriće matičnih stanica periodontnog ligamenta (PDLSC) ukazalo je na mogućnost razvoja terapija koje se temelje na tehnologiji tkivnog inženjeringa. PDLSC su vrsta somatskih matičnih stanica koje pokazuju potencijal za diferencijaciju u više vrsta stanica te posjeduju sposobnost samoobnavljanja. Stoga se PDLSC smatraju vrlo obećavajućom populacijom matičnih stanica za regenerativnu terapiju parodonta; međutim, njihova rijetkost sprječava napredovanje istraživanja (17).

## **2.4. Regenerativna terapija**

### **2.4.1. Ciljevi regenerativne terapije**

Cilj regenerativne parodontne terapije je potpuno obnavljanje potpornog aparata zuba koji je izgubljen zbog upalne parodontne bolesti ili ozljede. Karakterizira ga stvaranje novog cementa s urastajućim kolagenim vlakanima, novog parodontnog ligamenta i nove alveolarne kosti. Postupci koji imaju za cilj obnovu izgubljene parodontne potpore opisani su i kao postupci ponovnog pričvršćivanja ("*reattachment*") ili kao postupci novog pričvrška ("*new attachment*") (4).

Konvencionalna, nekirurška i kirurška parodontna terapija obično rezultira kliničkim poboljšanjima koja se očituju smanjenjem dubine sondiranja i kliničkim povećanjem pričvrška, ali cijeljenje se uglavnom događa stvaranjem dugog spojnog epitela i nikakvom ili samo nepredvidivom regeneracijom parodonta (18).

### **2.4.2. Regenerativni materijali**

U području materijala i proizvoda, istražena su tri različita regenerativna koncepta – membrane, koštani nadomjesni materijali i modifikatori cijeljenja rane – uz mnoge kombinacije istih (19).

#### **2.4.2.1. Kost i koštani nadomjesni materijali**

Primjena koštanih nadomjestaka bazirana je na prepotstavci da ti materijali olakšavaju regeneraciju alveolarne kosti i cementa te stvaraju prostor potreban za proces regeneracije. To je heterogena skupina materijala ljudskog, životinjskog ili sintetičkog porijekla. Podijeljeni su prema karakteristikama na materijale koji sadrže stanice koje stvaraju kost (osteogeneza), potiču stvaranje kosti (osteokondukcija) ili da matriks koštanih transplantata sadržava tvari koje induciraju rast kosti (osteoindukcija) (4). Osteogeneza proces je u kojem nadomjestak djeluje izravno na stvaranje nove kosti. To svojstvo imaju samo transplantati svježe autologne kosti. Oni sadrže žive osteoblaste i matične stanice, koje imaju sposobnost diferencijacije u osteoblaste. Prehrana živih stanica u transplantatu odvija se preko krvnih žila koje urastaju nakon transplantacije. Bez te opskrbe, osteoblasti preživljavaju 7 do 10 dana (20).

Osteoindukcija proces je u kojem nadomjestak kemotaksijom djeluje na osteoprogenitone stanice, uzrokujući njihovu diferencijaciju u osteoblaste i na taj način dolazi do stvaranja nove kosti. U procesu osteokondukcije nadomjestak stvara skelet koji omogućuje urastanje kosti iz okoline(21).

Nadalje, dijele se na autogene transplantate, alotransplantate i ksenotransplantate, a sve sintetičke i anorganske materijale nazivamo aloplastičnim (18).

Autologni transplantati prenose se na istoj osobi s jednog mjesta na drugo. S obzirom da sadrže neke žive stanice smatraju se najdjelotvornijim koštanim materijalom. Regeneraciju potiču osteogenezom i/ili osteoindukcijom. Tijekom vremena takvi se transplantati resorbiraju i postupno zamjenjuju novom, živom kosti (21). Prilikom upotrebe takvih transplantata ne postoji moguća opasnost od transmisije bolesti te nema teškoća vezanih uz histokompatibilnost. Transplantati mogu biti intraoralni, koji se uzimaju s bezubih dijelova čeljusti, područja tubera maksile, retromolarnog prostora mandibule te zarastajućih mjesta ekstrakcije, ili ekstraoralni koji se uzimaju iz srži grebena ilijačne kosti i to najčešće spongioza. Intraoralni transplantati pokazali su se boljim od ekstraoralnih jer dovode do stvaranja nove kosti i novog pričvrška, a ekstraoralni su često za posljedicu imali ankilozu i resorpciju korijena (21). Iz tog razloga danas su ekstraoralni transplantati izašli iz uporabe. Unatoč svojim nedostacima, autogeni koštani autotransplantati ostaju zlatni standard s kojim se mora uspoređivati svaka zamjena (22).

Alogeni koštani transplantati prenose se između genetski različitih pripadnika iste vrste. Najčešće se koriste u obliku demineraliziranih suho smrznutih koštanih transplantata (engl. demineralized freeze-dried bone allograft, DFDBA), koji ima osteoinduktivno i osteokonduktivno djelovanje i mineralizirani transplantat suho smrznute kosti (engl. freeze-dried bone allograft, FDBA) koji ima samo osteokonduktivno djelovanje (18). Negativno svojstvo alogenih materijala je njihova antigenost, koja se može smanjiti nizom predradnji. Transplantati se zamrzavaju, izlažu kemikalijama te radijaciji kako bi se spriječila transmisija bolesti te omogućila histokompatibilnost. Demineralizacija takvih transplantata povećava njihov osteogeni potencijal izlažući koštane morfogenetske proteine koji imaju sposobnost potaknuti stanice domaćina da se diferenciraju u osteoblaste (4). Danas postoje banke takvih transplantata.

Ksenogeni transplantati uzeti su od davatelja neke druge vrste (4). Najčešće se koriste deproteinizirana goveđa kost, zbog histološke sličnosti ljudske i goveđe spongioze. Osim goveđe spongioze, može se koristiti i koraljni skelet kao transplantat. Imaju isključivo osteokonduktivno svojstvo. Obradom i pročišćavanjem odstranjuju se svi organski sastojci te se dobije koštani matriks u nepromijenjenom anorganskom obliku, sastavljen većinom od hidroksiapatita. Danas se smatraju vodećim materijalom za koštane nadomjeske te predstavljaju svojevrsni standard. Neki primjeri ksenotransplantata su: BioOss, Endobone, Laddec, Bon-

Apatit. Na našem području najčešće korišten ksenotransplantat je BioOss koji dokazano dovodi do smanjenja dubine džepova, dobitka razine kliničkog pričvrstka te stvaranja nove kosti.

Aloplastični materijali su sintetski, inertni, anorganski, biokompatibilni i/ili bioaktivni nadomjesti kosti. Svi materijali djeluju osteokonduktivno. Četiri su vrste aloplastičnih materijala koji se upotrebljavaju u regenerativnoj parodontološkoj kirurgiji, a to su hidroksiapatit, beta-trikalcij-fosfat, polimeri i bioaktivna stakla.

#### **2.4.2.2. Vođena tkivna regeneracija (engl. Guided tissue regeneration – GTR)**

Temelj za kliničku primjenu principa liječenja nazvanog vođena tkivna regeneracija je opažanje da isključivanje stanica epitelnog i vezivnog tkiva gingive iz područja cijeljenja primjenom fizičke membrane može omogućiti stanicama periodontalnog ligamenta da ponovno nastane odvojenu površinu korijena (4). Povijesno gledajući, membrane su se počele koristiti kako bi mehanički odabrali stanice koje su u mogućnosti nastaniti krvni ugrušak. Uz to, fizičke membrane omogućuju stvaranje prostora te povećavaju stabilnost krvnog ugruška. Materijal za membrane mora zadovoljavati osnovne kriterije namjene, mora biti biokompatibilan, ne izazivati imunogeni odgovor, osjetljivost ili kroničnu upalu, što bi utjecalo na cijeljenje. Nadalje, treba djelovati poput zapreke koja će spriječiti neželjene vrste stanica, a omogućiti prolaz hranjivih tvari te plinova. Integracija tkiva još je jedno važno svojstvo materijala za membrane. Cilj integracije tkiva je sprečavanje brzog rasta epitela i osiguravanje stabilnosti režnja koji prekriva membranu (4). Materijal za membrane treba imati sposobnost stvoriti i održati prostor neposredno uz površinu korijena i na taj način omogućiti urastanje tkiva iz periodontalnog ligamenta. U prvim pokušajima vođene tkivne regeneracije koristio se bakterijski filter sačinjen od acetilceluloze (Millipore®), koji je služio kao okluzivna membrana. Iako je ovaj tip membrane služio svrsi, nije bio idealan za kliničku primjenu. Kasnije studije koristile su neresorptivne membrane od ekspaniranog politetrafluoretilena koje su bile specijalno dizajnirane za parodontalne regeneraciju (Gore-Tex®). Ovaj tip membrane bilo je nužno ukloniti drugom operacijom četiri do šest tjedana nakon postavljanja. Membrane od ekspaniranog politetrafluoretilena su uspješno korištene u eksperimentima na životinjama i u nekoliko kliničkih studija. Prirodne ili sintetičke resorptivne membrane za vođenu tkivnu regeneraciju uvedene su kako bi se izbjegla potreba za drugom operacijom kojom se membrana uklanja. Prirodne membrane najčešće su izrađene od kolagena različitih vrsta, a sintetske od poliaktične kiseline ili kopolimera poliaktične i poliglikolne kiseline (19).

Kada se kolagena membrana postavi u ljudsko tijelo, ona se zbog enzimatske aktivnosti makrofaga i polimorfonuklearnih leukocita resorbira (4). Komplikacije koje se mogu javiti posljedično primjeni resorptivnih membrana su prerana razgradnja, urastanje epitela i prijevremeni gubitak materijala. Važno je naglasiti kako vođena tkivna regeneracija nije postupak za liječenje parodontitisa, nego metoda regeneriranja defekata koji su nastali kao posljedica parodontitisa. Odgovarajuće liječenje parodontitisa uvijek je potrebno provesti prije početka primjene GTR-a.

### 2.4.3. Biološki agensi

Cjelokupna regeneracija parodontalnog tkiva - cementa, parodontalnog ligamenta, kosti i gingive - uvjetuje zajedničko djelovanje pluripotentnih stanica, ekstracelularnog matriksa, sustavnih hormona, faktora rasta, određenih proteina matriksa i signalnih molekula (1).

Uporaba bioloških agensa temelji se na njihovoj sposobnosti da potaknu ili ubrzaju procese stvaranja matriksa i diferencijacije stanica. Oni pospješuju proces cijeljenja, ali im nedostaju mehanička svojstva koja bi pomogla u osiguravanju prostora i stabilizaciji krvnog ugruška. Shodno tomu, koriste se u kombinaciji s materijalima koji im služe kao nosači te osiguravanju mehanička svojstva.

Faktori rasta su polipeptidi. To su mitogene signalne molekule koje utječu na rast i funkciju različitih stanica (21). Potiču proliferaciju, diferencijaciju i produkciju proteina ekstracelularnog matriksa, kemotaksiju i angiogenezu. te na taj način djeluju na regeneraciju parodonta. Faktori rasta se na membranama ciljnih stanica vežu uz specifične velike glikoproteine, receptore faktora rasta te na taj način aktiviraju lanac molekularnih procesa, što za konačni rezultat ima početak mitoze. Neki od važnijih faktora rasta koji su u uporabi u parodontologiji su PDGF (eng. *platelet-derived growth factor*), IGF (eng. *insulin-like growth factor*), TGF- $\beta$  (eng. *transforming growth factor- $\beta$* ), BMP (eng. *bone morphogenetic protein*), VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*) i FGF (eng. *fibroblast growth factor*).

Lynch i sur. (1989, 1991) ispitivali su na psima učinak kombinacije PDGF i IGF u parodontnim defektima koji su nastali prirodnim putem. Rezultati su pokazali kako kontrolni defekti koji su liječeni bez čimbenika rasta zarastaju dugim spojnim epitelom te ne dolazi do stvaranja novog cementa i kosti, dok se na mjestima koja su liječena čimbenicima rasta pojavila regeneracija. (4).

Primjena proteina caklinskog matriksa (amelogenina) može potaknuti regeneraciju parodonta jer imitira slijed događaja koji su se zbivali za vrijeme razvoja parodontalnih tkiva. Ova tvrdnja temelji se na nalazu da stanice Hertwigove ovojnice odlažu proteine caklinskog matriksa na površinu korijena prije stvaranja cementa i da takvi proteini počinju stvaranje cementa (4). Emdogain® je komercijalno dostupan proizvod koji sadrži derivate matriksa cakline svinjskih zametaka. Dominantni protein u ovom sastavu je amelogenin.

Trenutno, dva preparata koja sadrže faktora rasta i/ili diferencijacije su dostupna za korištenje u svrhu parodontalne regeneracije: derivati proteina matriksa cakline u obliku gela te PDGF u smjesi sa beta trikalcij fosfatnim koštanim nadomjeskom (19).

Značajni pretklinički dokazi pokazuju pozitivan učinak rekombiniranog humanog PDGF-BB zajedno s IGF-1 na cijeljenje parodontalne rane i regeneraciju. Kliničku primjenu faktora rasta podržavaju i dvije multicentrične studije o rekombiniranom PDGF i dvije studije o FGF-2. Zaključci izvedeni iz ovih četiri studija su: značajna prednost u pogledu novostvorene kosti kod liječenja s primjenom navedenih faktora rasta u odnosu na liječenje bez istih, no u tri od četiri studije značajna razlika u pogledu razine kliničkog pričvrsta nije zamijećena (19).

Prednost primjene amelogenina (derivata proteina matriksa cakline) u obliku gela pri liječenju intrakoštanih defekata pokazuju mnogi histološki dokazi, prikazi slučaja te metaanalize randomiziranih kontroliranih kliničkih studija te velikih multicentričnih istraživanja. Klinički je vidljiva poboljšana razina cijeljenja rane nakon primjene amelogenina. Studijom kojom je proučavana gustoća mekog tkiva na kirurškom području uporabom podeksponiranih radiograma zamijećen je brži porast u gustoći mekih tkiva nakon primjene amelogenina nego pri operaciji pristupnim režnjom. Takva modulacija tumači se kao rezultat lokalnog otpuštanja faktora rasta i diferencijacije od strane stanica koje su uključene u proces lokalnog cijeljenja rane (19).

Zadnjih nekoliko godina dokazan je pozitivan učinak molekule hijaluronske kiseline na parodontalnu regeneraciju. Hijaluronska kiselina je molekula sa širokim spektrom biološke aktivnosti i velikim protuupalnim i regenerativnim potencijalom u nadoknadi mekih i tvrdih tkiva (23). Dio je izvanstaničnog matriksa, a djeluje putem CD44 receptora. Ekspirira se u različitim stanicama parodonta, a njezin receptor ekspiriraju stanice parodontog ligamenta i cementoblasti. Mnogim *in vitro* istraživanjima dokazan je utjecaj hijaluronske kiseline na ranu osteogenu diferencijaciju stanica periodontnog ligamenta, pozitivan učinak na migratorna i

proliferativna svojstva gingivalnih fibroblasta te očuvanje matičnosti mezenhimalnih stromalnih stanica i pre-osteoblasta (24).

#### **2.4.4. Dizajn režnja u regenerativnoj parodontološkoj kirurgiji**

Primjena svih navedenih regenerativnih materijala, uključujući i kombinirane tehnike, zahtijeva stabilnu zaštitu mekih tkiva kako bi se izbjegla bakterijska kontaminacija. Ekspozicija membrane s posljedičnom bakterijskom kontaminacijom tijekom cijeljenja predstavljalo je glavnu komplikaciju regenerativnih parodontoloških zahvata, sa učestalošću od 50-100%. (19). Cortellini i suradnici donijeli su zaključak kako bi se učestalost ekspozicije membrane smanjila uporabom pristupnih režnjeva koji čuvaju interdentalna tkiva. Kontaminacija bakterijama povezana je s manjim dobitkom pričvrsta pri sondiranju intrakoštanih defekata (4). Značajan problem povezan s kliničkim rezultatima predstavlja i prekrivanje regeneriranog tkiva nakon uklanjanja neresorptivne membrane. Česta pojava gingivalnih dehiscijencija iznad membrane s velikom vjerojatnošću rezultira većom nedovoljnom zaštitom interdentalnog regeneriranog tkiva. Ekspozicija regeneriranog tkiva oralnom miljeu povećava rizik od mehaničkih i infektivnih ozljeda, koje mogu spriječiti potpunu maturaciju regeneriranog tkiva u novi vezivni pričvrstak. Nedovoljna pokrivenost regeneriranog tkiva povezana je i s manjim dobitkom pričvrsta te s manje novostvorene kosti (4).

#### **2.4.5. Modificirana metoda očuvanja papile (eng. modified papilla preservation technique, MPPT), 1995.**

S ciljem povećanja prostora za regeneraciju te postizanja i održavanja primarnog zatvaranja režnja u interdentalnom području, razvijena je modificirana metoda očuvanja papile (25). Indicirana je kod interdentalnih prostora, širokih minimalno 2mm u najkoronarnijem području papile (26). Tehnika uključuje bukalne i interdentalne intrasulkularne inicizije te horizontalnu iniciziju s laganim unutarnjim zakošenjem u području baze papile. Bukalno se odiže režanj pune debljine. Papila se mobilizira s bukalnom horizontalnom incizijom u interproksimalnom suprakrestalnom vezivnom tkivu, te se zatim odiže kao dio režnja suprotne strane (oralno). Nakon prikladnoga debridmana i regenerativnog tretmana defekta i korijena, pristupa se šivanju režnja i to unutarnjim horizontalnim i vertikalnim madrac šavovima (25).



#### **2.4.5.1. Pojednostavljena tehnika očuvanja papile (eng. simplified papilla preservation technique, SPPT), 1999.**

Pojednostavljena tehnika očuvanja papile kirurški je zahvat posebno dizajniran za pristup interdentalnim prostorima u regenerativnome liječenju dubokih intrakoštanih defekata. Koristi se za pristup uskim interdentalnim prostorima ( $\leq 2$  mm) i interdentalnim područjima stražnjih zubi (27). Način izvođenja sličan je MPPT, a razlikuje se izvođenje inicizije u prostoru papile. Prva inicizija je kosa – od marginalnog ruba gingive na bukalnoj strani zuba do interdentalne papile ispod kontaktnoga područja susjednoga zuba. Važno je da se oštrica drži paralelno s aksijalnom osi zuba čime se izbjegava pretjerano stanjivanje palatinalnoga dijela papile. Kosi rez nastavlja se intrasulkularno u bukalnome području zuba i djelomično se radi inicizija papile. Sljedeći korak je podizanje bukalnog režnja pune debljine, dok se preostali dio papile iznad interdentalnoga defekta odvaja dodatnim interdentalnim intrasulkularnim rezovima. Pristupa se instrumentaciji površine korijena i defekta. Tehnika šivanja korištena za primarno zatvaranje rane je modificirani unutarnji vertikalni madrac šav (28).

#### **2.4.5.2. Modificirana minimalno invazivna kirurška tehnika (eng. modified minimally invasive surgical technique, M-MIST), 2009.**

Modificirana tehnika ima nekoliko predosti, smanjena je tendencija kolapsa interdentalnog tkiva, ojačana stabilnost rane i poboljšano cijeljenje mekog tkiva (29). Tehnika započinje intersulkularnom inicizijom. U slučaju da je širina interdentalnog prostora  $\leq 2$  mm, tehnika izbora je pojednostavljena tehnika očuvanja papile (SPPT), ako je prostor širi od 2 mm upotrebljava se modificirana tehnika očuvanja papile (MPPT). Tehnika uključuje samo bukalne intrasulkularne rezove duž interdentalnog defekta. Pristup defektu osigurava bukalni „prozor“ stvoren konzervativnim odizanjem bukalnog režnja. (26). Nakon uklanjanja granulacijskog tkiva, čišćenja površine zahvaćenih korjenova, pristupa se primarnom zatvaranju rane.

#### **2.4.5.3. Tehnika očuvanja cijele papile (eng. entire papilla preservation technique, EPPT), 2017.**

Tehnika očuvanja čitave papile (engl. entire-papilla preservation, EPP) noviji je pristup za liječenje dubokih intrakoštanih defekata (30). Gingivna komora iznad defekta ostaje nedirnutu s ciljem potpunog očuvanja interdentalne papile, što ima pozitivan učinak na stabilizaciju ugruška i sam proces cijeljenja rane. Zapčinje bukalnom intrasulkularnom inicizijom zuba povezanog s defektom, nakon koje slijedi kratki okomiti rez u bukalnoj gingivi kontralateralno od koštanog defekta, proširen samo izvan mukogingivalne linije (26). Odiže se bukalni

mukoperiostalni režanj pune debljine, od okomite incizije do papile koja je povezana s defektom. Posebnim instrumentom, kutnim tunelskim elevatorom, olakšava se priprema tunela za potkopavanje papile ispod koje se nalazi defekt (26). Pristupa se čišćenju defekta i uklanjanju granulacijskog tkiva. Kirurško područje ispire se sterilnom fiziološkom otopinom. Korijenska površina se kondicionira 24%-tnim EDTA gelom radi uklanjanja zaostatnog sloja. Nakon ponovnog ispiranja fiziološkom otopinom, postavlja se EMD na izloženu površinu korijena. U koštani defekt postavlja se deproteinizirani svinjski koštani derivat. Primjenjuje se mikrokirurška tehnika šivanja 7-0 monofilamentnim polipropilenskim koncem.

#### **2.4.6. Čimbenici koji utječu na ishod terapije**

Kako bismo uspješno postigli parodontalnu regeneraciju u intrakoštanim defektima, sljedeća 4 zahtjeva trebaju biti ispunjena:

1. Uklonjene nečistoće sa površina korijena
2. Osiguravanje prostora koji će dopustiti koronalnu migraciju pluripotentnih stanica iz intaktnog periodontalnog ligamenta na površini korijena (membrane i koštani nadomjesci)
3. Stabilizacija rane radi zaštite krvnog ugruška (optimalan dizajn režnja i adekvatne tehnike šivanja)
4. Primarno cijeljenje rane pasivnom adaptacijom režnja i potpunim zatvaranjem rane (adekvatne tehnike šivanja) (18)

Morfologija defekta jedan je od ključnih faktora koji utječe na ishod regenerativne terapije u kliničkoj praksi. Duboki i uski efekti bolji su kandidati za regenerativnu terapiju u odnosu na široke i plitke defekte. Dvozidni i trozidni defekti imaju veliki potencijal za regeneraciju, dok će jednozidni defekti i aproksimalni krateri rijetko zacijeljeti tako dobro.

## 2.5. Uspješnost regenerativne terapije na temelju varijable zatvaranja džepa

Intrakoštani (angularni) defekti rezultat su apikalnog napredovanja paradontitisa (31). S obzirom na broj zidova kosti koji okružuje defekt, dijelimo ih na jednozidne, dvozidne ili trozidne defekte, ili njihovu kombinaciju. Nakon završetka inicijalne parodontološke terapije, perzistentni patološki džepovi povezani s intrakoštanim obrascem resorpcije kosti povećavaju rizik za progresiju bolesti i uglavnom zahtijevaju dodatnu kiruršku terapiju (32).

U terapiji takvih defekata u opciji su regenerativna parodontološka terapija i operacija pristupnim režnjem. Mnogi randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi u tom pogledu prednost daju regenerativnoj parodontološkoj terapiji (33). Dok se operacijom pristupnim režnjem smanjuje dubina sondiranja stvaranjem dugog spojnog epitela, cilj regenerativne parodontološke terapije je obnoviti izgubljeni pričvrtni aparat zuba. Histološki i klinički dokazi pokazuju kako su vođena tkivna regeneracija te derivati matriksa cakline dva najučinkovitija pristupa u postizanju regeneracije parodonta (34).

Različiti su načini procjene regeneracije parodonta. Histološka analiza jedina je valjana metoda za ocjenu stvaranja novog pričvrsta (4). U kliničkoj praksi za iskazivanje rezultata najčešće se koriste postoperativne vrijednosti PPD-a i CAL-a. No, promjene u tim vrijednostima ne moraju biti klinički relevantne i ne moraju značiti remisiju bolesti.

Shodno tome, zatvaranje džepa (eng. *pocket resolution*) predloženo je kao prikladna krajnja točka, za primjenu koncepta ciljanog liječenja, u istraživanjima koja procjenjuju učinkovitost aktivne parodontološke terapije (35). Trombelli i sur., predložili su mjerenje kompozitnog ishoda (eng. *composite outcome measure, COM*) za procjenu učinkovitosti liječenja intrakoštanih defekata. *Composite outcome measure* uključuje kliničku razinu pričvrsta i varijablu zatvaranja džepa, a definira se kao postoperativna dubina sondiranja  $\leq 4$  mm (36). Postoje značajni dokazi kako je rezidualna PPD  $> 4$  mm nakon nekirurške i regenerativne parodontološke terapije rizični faktor za dugoročnu progresiju/ponovu pojavu bolesti.

Različite su granične vrijednosti za varijablu zatvaranja džepa. S obzirom na cilj regenerativne terapije, a to je obnova izgubljenog pričvrstnog aparata zuba, dubina sondiranja od  $\leq 3$  mm predstavlja fiziološku dubinu gingivalnog sulkusa. S druge strane, kod pacijenta s uspješno liječenim paradontitisom prag za kliničko zdravlje postavljen je na  $\leq 4$  mm (6).

Aimetti i sur., svojim sustavnim pregledom literature, objavljenim u lipnju 2021., procijenili su kliničku uspješnost različitih pristupa regeneraciji parodonta u intrakoštanim defektima na

temelju varijable zatvaranja džepa (31). Autori su proćavali uspješnost regenerativne parodontološke kirurgije (eng. *periodontal regenerative/reconstructive surgery, PRS*) u odnosu na pristup otvorenog reŕnja (engl. *open flap debridement, OFD*), ali uzimajući u obzir samo studije u kojima su korištene metode očuvanja interdentalne papile (eng. *papilla preservation techniques, PPT*) u obe usporedne skupine (37). U obzir su uzete završne dubine sondiranja  $\leq 3$  mm i  $\leq 4$  mm. U studiju je uključeno 12 randomiziranih kliničkih pokusa (eng. *randomised clinical trials, RCT*). Sve studije su objavljene u razdoblju od 1995. – 2020. godine, uključuju 419 pacijenata dobi između 21 i 70 godina, a pušači su uključeni u 7 studija. Sveukupno je tretirano 465 defekata. Korištene regenerativne metode su primjena resorptivnih membrana, neresorptivnih membrana te derivata matriksa cakline bez i s nadomjesnim materijalom. Uzimajući u obzir završnu PPD  $\leq 3$  mm, postotak zatvaranja džepa 12 mjeseci nakon regenerativne terapije varirao je od 28,6% do 93,3% , a pristupom otvorenim reŕnjom od 11,1% do 80%. Prosjećni postotak zatvaranja džepova nakon regenerativne terapije iznosi 61,4%. Primjenom neresorptivnih membrana postotak zatvaranja džepa iznosi 74,9%, dok kod primjene resorptivnih membrana postotak iznosi 59,2%. Kombinacijom EMD i nadomjesnih materijala postotak zatvaranja džepa je 61,5%, a bez nadomjesnih materijala 52,7%. Korištenjem regenerativnih metoda, intrakoštani defekti imaju 1,65 puta veću šansu ostvariti završnu PPD  $\leq 3$  mm u odnosu na pristup otvorenim reŕnjem. Kod istraŕivanja koja su za prag uzimala završnu dubinu sondiranja manju ili jednaku 4 milimetra, 5 studija sa 7 baza podataka pokazalo je 100% učinak regenerativne parodontološke terapije kod zatvaranja džepa, dok je s OFD taj postotak iznosio od 63,7% do 100%. Sve navedene regenerativne metode imale su usporedivu učinkovitost u postizanju završne dubine sondiranja  $\leq 4$  mm.

Sustavnim pregledom literature, Stavropoulos i suradnici, prikazali su kako su intrakoštani defekti tretirani regenerativnim pristupom pokazali znaćajno manju rezidualnu PPD te veći dobitak CAL-a, što posljedićno znaći viši postotak preŕivljenja zuba, na srednjoroćnoj (3-5 godina) i dugoroćnoj bazi (5-20 godina) (38).

Studija Boŕića i suradnika o terapiji intrakoštanih defekata kombinacijom hijaluronske kiseline i deproteiniziranog svinjskog koštalog derivata, za ishod je imala srednju rezidualnu PPD nakon 6 mjeseci  $3.35 \pm 0.72$  mm, sa smanjenjem od  $4.54 \pm 1.65$  mm. Od 27 tretiranih mjesta 14 mjesta je imalo rezidualnu PPD od 2-3 mm, za 11 mjesta je rezidualna PPD iznosila 4 mm, a 2 mjesta su imala rezidualnu PPD od 5 mm. Uzimajući granićnu vrijednost završne PPD  $\leq 4$  mm, postotak zatvaranja džepova iznosio je preko 90%. To dovodi do zakljućka kako ovaj pristup moŕe predstavljati novu opciju lijećenja intrakoštanih defekata (24).



Regenerativna parodontološka terapija intrakoštanih defekata ustaljena je praksa već nekoliko desetljeća. Podatke iz kliničkih pokusa na temu uspješnosti takve terapije analiziraju brojni stručnjaci u različitim institucijama. Glavni cilj takvih istraživanja je osigurati preporuke korisne u parodontološkoj praksi.

Različiti su načini procjene uspješnosti regeneracije parodonta. Jedan od načina prikazivanja rezultata je varijabla zatvaranja džepa (eng. *pocket resolution*), definirana kao  $PPD \leq 4$  mm te  $PPD \leq 3$  mm.

Pregledni rad Aimettija i suradnika (31) daje važan doprinos, prikazujući uspješnost regenerativne parodontološke kirurgije na temelju varijable zatvaranja džepa. Autori su usporedili uspješnost PRS u odnosu na OFD, uključujući samo studije koje su u obe usporedne skupine koristile PPF, a u prikaz rezultata uključena je varijabla zatvaranja džepa i broj bolesnika potreban za liječenje (eng. *number needed to treat, NNT*). Analiza ovih ishoda postignuta je predanim trudom autora u pronalaženju izvornih podataka koji često nisu bili dostupni u recenziranim publikacijama (37). Rezultati su pokazali kako primjenom regenerativnih materijala uz PPF dolazi do povećane šanse za zatvaranje džepa, a broj bolesnika potrebnih za liječenje varirao je od 2 do 4 ovisno o korištenom pragu. Korištene regenerativne metode su primjena resorptivnih membrana, neresorptivnih membrana te derivata matriksa cakline bez i s nadomjesnim materijalom. Ovaj pregledni rad pokušao je dati odgovor na pitanje o predvidljivosti regenerativne parodontološke terapije, tj. u koliko slučajeva će korištenje regenerativnog pristupa s biomaterijalima dovesti do željenog kliničkog ishoda, odnosno dugoročnog očuvanja zuba. Postotak zatvaranja džepova, baziran na završnoj  $PPD \leq 3$  mm, jako je varirao. Visoka heterogenost rezultata vjerojatno je uzrokovana razlikama u morfologiji defekta, odabiru biomaterijala, godini objave istraživanja te vještini operatera. Zanimljivo je kako su studije koje su pokazale najbolje rezultate, od 83,3% te 93,3% vjerojatnosti zatvaranja džepova (Cortellini i sur., 1995, 1996), najstarije studije uključene te dolaze iz iste istraživačke skupine. To dovodi do zaključka kako su na rezultate utjecale vještina operatera te korištena tehnika (neresorbilna membrana). Rezultati su značajno poboljšani kada se kao granična vrijednost uzela završna  $PPD \leq 4$  mm. Prosječni postotak zatvaranja džepova iznosio je 92,1% s niskom heterogenošću. Može se zaključiti kako EMD i GTR predstavljaju održive kirurške pristupe u postizanju zatvaranja džepa, uzimajući u obzir završnu  $PPD \leq 4$  mm. Neresorptivne membrane povezane su uz viši postotak mjernih mjesta sa završnom  $PPD \leq 3$  mm, nakon 12 mjeseci u usporedbi s OFD. Oko 30% liječenih intrakoštanih defekata imalo je rezidualnu PPD od 4 mm neovisno o vrsti terapije.

Studijom Božića i suradnika (24), u koju su bila uključena 23 pacijenta sa 27 defekata, predložen je novi način liječenja intrakoštanih defekata kombinacijom hijaluronske kiseline i deproteiniziranog svinjskog koštanog derivata. Rezultati su pokazali postotak zatvaranja džepa viši od 90%, uzimajući za graničnu vrijednost završnu PPD  $\leq 4$  mm.





Različita istraživanja te dugoročna praćenja parodontoloških pacijenata pokazala su kako je regenerativna parodontološka terapija izrazito djelotvorna u očuvanju zuba. Regenerativna parodontološka terapija kod pacijenata koji zadovoljavaju kriterije može dugoročno promijeniti prognozu zuba iz kompromitiranog u održivog.

Različite su metode u primjeni u regenerativnoj parodontološkoj kirurgiji uključujući koštane nadomjeske, vođenu tkivnu regeneraciju, različite biološke agense poput faktora rasta, proteina caklinskog matriksa te hijaluronske kiseline. Primjena svih navedenih regenerativnih materijala, uključujući i kombinirane tehnike, zahtijeva stabilnu zaštitu mekih tkiva kako bi se izbjegla bakterijska kontaminacija. Brojnim istraživanjima donesen je zaključak kako bi se učestalost ekspanzije membrane, samim time i bakterijske kontaminacije, smanjila uporabom pristupnih režnjeva koji čuvaju interdentalna tkiva.

Promatranjem uspješnosti na temelju varijable zatvaranja džepova može se zaključiti kako EMD i GTR predstavljaju održive kirurške pristupe u postizanju zatvaranja džepa, uzimajući u obzir završnu PPD  $\leq 4$  mm. Terapija intrakoštanih defekata primjenom hijaluronske kiseline kombinaciji s deproteiniziranim svinjskim koštanim derivatom pokazala je postotak zatvaranja džepova viši od 90%.



1. Wolf HF, Rateitschak KH, Rateitschak-Plüss EM. Parodontologija. 3. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
2. Reddy S. Essentials of Clinical Periodontology & Periodontics. JP Medical Ltd; 2017. 608 str.
3. Brkić H, Dumančić J, Vodanović M. Biologija i morfologija ljudskih zuba. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2016.
4. Lindhe J. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4. izd. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004.
5. 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 Clin Periodontol. 2018.;45(S20):S162–70.
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 Clin Periodontol. lipanj 2018.;45:S68–77.
7. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Int J Health Sci. 2017.;11(2):72–80.
8. Oral health [Internet]. [citirano 20. kolovoz 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
9. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. Sci World J. 28. svibanj 2020.;2020:e2146160.
10. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. Semin Plast Surg. kolovoz 2021.;35(03):141–4.
11. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. Periodontol 2000. 2006.;41:30–47.

12. Clark RAF. Overview and General Considerations of Wound Repair. U: Clark RAF, Henson PM, urednici. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1988 [citirano 16. kolovoz 2023.]. str. 3–33. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1795-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1795-5_1)
13. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 04. travanj 1997.;276(5309):75–81.
14. Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 2002.;13(6):474–84.
15. Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration--animal and human studies. *Periodontol 2000*. veljača 1993.;1:26–35.
16. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, i ostali. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet Lond Engl*. 10. srpanj 2004.;364(9429):149–55.
17. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev*. 01. kolovoz 2019.;28(15):974–85.
18. Hägi T, Laugisch O, Ivanovic A, Sculean A. Regenerative periodontal therapy. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 01. ožujak 2014.;45:185–92.
19. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol 2000*. lipanj 2015.;68(1):282–307.
20. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *Bone Jt J*. siječanj 2016.;98-B(1\_Supple\_A):6–9.
21. Grubešić A. Materijali i tehnike za augmentaciju alveolarnog grebena [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. University of Zagreb. School of Dental Medicine; 2023 [citirano 12. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:128949>
22. Bićanić M, Vražić D. Regenerativni materijali u parodontologiji. *Probe J Dent Med Stud*. 2011.;22(2):48–54.

23. Artas G, Gul M, Acikan I, Kirtay M, Bozoglan A, Simsek S, i ostali. A comparison of different bone graft materials in peri-implant guided bone regeneration. *Braz Oral Res.* 10. srpanj 2018.;32:e59.
24. Mišković I, Plančak D, Prpić J, Kuiš D. Primjena hijaluronske kiseline u parodontologiji. *Acta Stomatol Croat Int J Oral Sci Dent Med.* 2017.;265–265.
25. Božić D, Čatović I, Badovinac A, Musić L, Par M, Sculean A. Treatment of Intrabony Defects with a Combination of Hyaluronic Acid and Deproteinized Porcine Bone Mineral. *Mater Basel Switz.* 11. studeni 2021.;14(22):6795.
26. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol.* travanj 1995.;66(4):261–6.
27. Nižetić M, Musić L. Evolucija dizajna režnja u regenerativnoj parodontnoj kirurgiji. *Probe J Dent Med Stud.* 2022.;(43):48–51.
28. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent.* prosinac 1999.;19(6):589–99.
29. Trombelli L, Farina R. Flap designs for periodontal healing: Flap designs for periodontal healing. *Endod Top.* rujan 2011.;25(1):4–15.
30. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2009.;36(2):157–63.
31. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Entire Papilla Preservation Technique: A Novel Surgical Approach for Regenerative Treatment of Deep and Wide Intrabony Defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017.;37(2):227–33.
32. Aimetti M, Fratini A, Manavella V, Giraudi M, Citterio F, Ferrarotti F, i ostali. Pocket resolution in regenerative treatment of intrabony defects with papilla preservation techniques: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol.* lipanj 2021.;48(6):843–58.
33. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000.* veljača 2000.;22:8–21.

34. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects: Modified minimally invasive surgery and intra-bony defects. *J Clin Periodontol.* travanj 2011.;38(4):365–73.
35. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. Periodontal Regeneration of Human Intrabony Defects With Bioresorbable Membranes. A Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* ožujak 1996.;67(3):217–23.
36. Feres M, Retamal-Valdes B, Favero M, Duarte P, Shibli J, Soares GMS, i ostali. Proposal of a Clinical Endpoint for Periodontal Trials: The Treat-to-Target Approach. *J Int Acad Periodontol.* 01. travanj 2020.;22(2):41–53.
37. Trombelli L, Farina R, Vecchiatini R, Maietti E, Simonelli A. A simplified composite outcome measure to assess the effect of periodontal regenerative treatment in intraosseous defects. *J Periodontol.* lipanj 2020.;91(6):723–31.
38. Nibali L. Guest Editorial: Time to reflect on new evidence about periodontal regenerative surgery of intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2021.;48(4):557–9.
39. Stavropoulos A, Bertl K, Spineli LM, Sculean A, Cortellini P, Tonetti M. Medium- and long-term clinical benefits of periodontal regenerative/reconstructive procedures in intrabony defects: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* ožujak 2021.;48(3):410–30.

## 6. ŽIVOTOPIS

Nikolina Jukić rođena je 10. siječnja 1999. godine u Zagrebu. Nakon završetka Osnovne škole „Žepče“ u Žepču, upisuje 2013. godine Opću gimnaziju u KŠC „Don Bosco“ Žepče. 2017. godine, započinje studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Sudjeluje u stomatološkim kongresima i simpozijima.