

# Upotreba proteina caklinskog matriksa kod regenerativne terapije periimplantitisa

---

**Penava, Nino**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:127:292069>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-01**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Nino Penava

**UPOTREBA PROTEINA CAKLINSKOG  
MATRIKSA KOD REGENERATIVNE  
TERAPIJE PERIIMPLANTITISA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Domagoj Vračić, dr. med. dent.

Lektor hrvatskog jezika: Mia Filajdić, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Gaj Tomaš, mag. educ. philol. angl. et germ.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži:   38   stranica

  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 drugačije 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.

## **Zahvala**

*Veliko hvala mentoru doc. dr. sc. Vražiću na pomoći i strpljenju  
prilikom izrade ovoga rada.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i podršci  
koju su mi pružili tijekom studiranja.*

## **UPOTREBA PROTEINA CAKLINSKOG MATRIKSA KOD REGENERATIVNE TERAPIJE PERIIMPLANTITISA**

### **Sažetak**

Dentalni implantati sve su češći izbor prilikom nadoknade izgubljenih zuba, a samim tim raste i broj komplikacija. Najčešće biološke komplikacije su periimplantatni mukozitis i periimplantitis, biofilmom uzrokovane upale periimplantatnog mekog tkiva bez, odnosno s progresivnim gubitkom potporne kosti. Međutim, još ne postoji jedinstveni protokol u njegovom liječenju. U slučaju periimplantatnog mukozitisa najčešće je dovoljna nekirurška terapija, dok je za liječenje periimplantitisa metoda izbora kirurška terapija. Ovisno o konfiguraciji defekta odlučujemo se za resektivnu ili regenerativnu kirurgiju. U regenerativnoj kirurgiji najčešće se upotrebljavaju koštani nadomjesni materijali u kombinaciji s membranom. Iako se ova kombinacija pokazala uspješnom, sve se više istraživanja fokusira na bioaktivna sredstva koja bi mogla potaknuti regeneraciju. U skupinu bioaktivnih sredstava spadaju i proteini caklinskog matriksa koji sudjeluju u razvoju zuba tijekom mineralizacije cakline. Emdogain<sup>®</sup> komercijalno je dostupan preparat proteina caklinskog matriksa i sastoji se uglavnom od amelogenina otopljenog u kiselom propilen glikol alginatu. Proteini caklinskog matriksa najprije su se uspješno koristili u terapiji parodontnih infrakoštanih defekata i recesija, da bi se u novije vrijeme krenuli upotrebljavati i u terapiji periimplantatnih bolesti. Do sada objavljene studije uglavnom su niže razine dokaza, ali sugeriraju da bi proteini caklinskog matriksa mogli imati pozitivni učinak na regeneraciju kosti izgubljene periimplantitisom. Međutim, nedostaju veća randomizirana kontrolirana istraživanja koja bi ustvrdila njihovu točnu ulogu.

**Ključne riječi:** periimplantitis; regeneracija; Emdogain; protein caklinskog matriksa

## **USE OF ENAMEL MATRIX PROTEINS IN REGENERATIVE THERAPY OF PERIIMPLANTITIS**

### **Summary**

Dental implants are being used more and more to replace missing teeth, which in turn causes more complications. The most common biological complications are periimplantitis, peri-implant mucositis, and biofilm mediated inflammation of the peri-implant soft tissues with/without the progressive loss of the supporting bone. However, we do not yet have a single treatment for peri-implant diseases. In case of peri-implant mucositis, nonsurgical therapy is often sufficient, but treating periimplantitis often requires surgery. Depending on defect configuration, we opt either for resective or regenerative surgery. In the latter, the most frequently used are bone grafts in combination with the membrane. Although this combination has proved to be successful, more and more research now focuses on bioactive agents that could stimulate regeneration. The bioactive agents include enamel matrix proteins that take part in tooth development during enamel mineralization. Emdogain<sup>®</sup> is a commercially available product of enamel matrix proteins that consists mostly of amelogenins diluted in acid propylene glycol alginate. Enamel matrix proteins were first successfully used in the treatment of recessions and infrabony periodontal defects. Today, they are applied to periimplantitis-affected sites as well. Studies published so far have mostly been positioned lower on the evidence-based medicine pyramid but they do suggest that enamel matrix proteins have a positive effect on bone regeneration. However, larger randomized controlled studies are needed to determine their exact role.

**Key words:** periimplantitis; regeneration; Emdogain; enamel matrix protein

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. RAZRADA .....	3
2.1. Građa periimplantatnih tkiva .....	4
2.1.1. Meka tkiva oko prirodnih zuba .....	4
2.1.2. Meka tkiva oko implantata .....	4
2.2. Periimplantatne bolesti i stanja.....	5
2.2.1. Uloga biofilma u periimplantatnim bolestima .....	5
2.2.2. Periimplantatni mukozitis .....	6
2.2.3. Periimplantitis .....	7
2.3. Liječenje periimplantatnih bolesti .....	9
2.3.1. Nekirurška terapija .....	9
2.3.2. Kirurška terapija .....	11
2.3.2.1. Resektivna kirurgija.....	12
2.3.2.2. Regenerativna kirurgija .....	12
2.4. Proteini caklinskog matriksa .....	16
2.4.1. Građa amelogenina.....	16
2.4.2. Molekularna biologija amelogenina.....	17
2.4.2.1. Djelovanje amelogenina na kost.....	17
2.4.2.2. Uloga amelogenina u zarastanju rana .....	18
2.4.2.3. Uloga amelogenina u implantologiji .....	19
2.5. Uloga proteina caklinskog matriksa u terapiji periimplantitisa.....	20
3. RASPRAVA .....	23
4. ZAKLJUČAK .....	27
5. LITERATURA.....	29
6. ŽIVOTOPIS .....	37

## Popis skraćenica

BMP – koštani morfogeni protein

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

BSP – koštani sialoprotein

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

DBBMC – deproteinizirani mineral goveđe kosti s 10 % kolagena

DFDBA – dekalificirani suho smrznuti koštani transplantat

d-PTFE – gusti politetrafluoretilen

EDTA – etilemdiamintetraoctena kiselina

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

EMP (engl. *enamel matrix proteins*) – proteini caklinskog matriksa

e-PTFE – ekspanzirani politetrafluoretilen

FDBA – mineralizirani transplantat suho smrznute kosti

FMPS (engl. *full-mouth plaque score*) – vrijednosti plaka u cijelim ustima

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

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

IL – interleukin

LRAP – leucine rich amelogenin peptide

MMP – matriksne metaloproteinaze

OPG – osteoprotegerin

PD – dubina sondiranja

PDGF – trombocitni faktor rasta

PGA – poliglikolna kiselina



PLA – polilaktična kiselina

PMN – polimorfonuklearni leukociti

RFA (engl. *resonance frequency analysis*) – analiza frekvencije rezonancije

rpm – okretaji u minuti

RTQ (engl. *removal torque measurement*) – uklanjanje zaostatnog momenta

TGF  $\beta$  – transformirajući faktor rasta beta

TRAP – tyrosine rich amelogenin polipeptide

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

## **1. UVOD**

Titanski dentalni implantati koriste se preko 50 godina i pokazuju dobre rezultate u liječenju djelomične ili potpune bezubosti. Zahvaljujući napretku dijagnostičkih alata, dizajna implantata, materijala i tehnika, uspješni se rezultati mogu postići i u zahtjevnim kliničkim situacijama. Broj ugrađenih implantata narastao je 10 puta u periodu od 1983. do 2002. i 5 puta od 2000. do 2005. godine te se procjenjuje da se godišnje postavi oko milijun implantata. Ovakvo povećanje korištenja implantata pripisuje se činjenici da pacijenti žive dulje, gubitku zuba povezanog s dobi, višim estetskim zahtjevima, komplikacijama vezanima uz konvencionalne protetske nadomjeske. Najveća je prednost dentalnih implantata u usporedbi s konvencionalnim protetskim nadomjescima održavanje alveolarne kosti budući da omogućavaju prijenos sila na okolnu kost te posljedično dovode do povećanja gustoće i trabekularnosti kosti (1). Također, pacijenti su zadovoljniji retencijom, govorom i žvakanjem kod totalnih proteza retiniranim implantatima u usporedbi s konvencionalnim protezama (2). Međutim, moramo biti svjesni i komplikacija koje se mogu dogoditi u terapiji dentalnim implantatima. Pri procjeni uspješnosti terapije koriste se dva pojma, *preživljenje* i *uspjeh* implantata. Heitz-Mayfield i Huynh preživljenje implantata definirali su kao prisutnost implantata u ustima s ili bez komplikacija, a uspjeh kao prisutnost implantata bez komplikacija biološke ili tehničke prirode (3). Preživljenje implantata prije funkcijskog opterećenja vrlo je visoko, 97 – 98 %. U periodu od 5 godina od opterećenja preživljenje se kreće između 94 % i 96 % za fiksne radove na implantatima, dok je za pokrovne proteze ono nešto manje (4). Dugoročna je stopa preživljavanja u razdoblju praćenja do 16 godina 82.94 % (5). Međutim, danas pacijentima nije važna samo funkcija, nego je i estetika protetskih nadomjestaka visoko na listi prioriteta. Iz tog razloga podatak o uspješnosti implantata postaje važniji od preživljenja. Simonis i sur. prijavljuju kumulativnu stopu uspjeha implantata u razdoblju do 16 godina praćenja 51.97 %. Prevalencija bioloških komplikacija poput periimplantitisa u tom je razdoblju 16.94 %, a prevalencija tehničkih komplikacija je 31.09 % (5). Svrha je ovog rada pojasniti mehanizam i ulogu proteina caklinskog matriksa u regeneraciji lezija nastalih periimplantitisom.

## **2. RAZRADA**

## **2.1. Građa periimplantatnih tkiva**

Periimplantatna tkiva ona su koja nalazimo oko osteointegriranih implantata. Možemo ih podijeliti na meka tkiva, periimplantatnu mukožu, i tvrda tkiva. Iako dijele neke sličnosti s tkivima oko prirodnih zuba, imaju i svoje osobitosti.

### **2.1.1. Meka tkiva oko prirodnih zuba**

Alveolarni nastavak i cervikalni dio zuba okruženi su gingivom koja se može podijeliti na slobodnu i pričvršnu koje su međusobno odijeljene slobodnom gingivnom brazdom u projekciji caklinsko-cementnog spojišta. S vanjske je strane prekrivena keratiniziranim oralnim epitelom, dok se s unutarnje strane nalazi nekeratinizirani oralni sulkusni epitel koji se nastavlja u spojni epitel. Spojni je epitel pričvršćen za površinu zuba hemidezmosomima i bazalnom membranom. Zubi su s okolnim mekim tkivom povezani suprakrestalnim tkivnim pričvrskom koji u prosjeku iznosi 2.04 mm od dna sulkusa do alveolarne kosti (6). On se sastoji od suprakrestalnog vezivnog tkiva (1.07 mm) i spojnog epitela (0.97 mm). Zonu vezivnotkivnog pričvrška tvori 11 skupina gingivnih vlakana, od kojih njih najmanje 6 teku okomito na površinu zuba i umeću se u cement koji se nalazi na površini zuba i tako čini fizičku barijeru bakterijama koje se nalaze u sulkusu, sprječavajući njihov prodor u podložna parodontna tkiva (1).

### **2.1.2. Meka tkiva oko implantata**

Sulkularna regija i spojni epitel periimplantnog mekog tkiva slični su kao i kod prirodnih zuba. Vezivno tkivo s vanjske strane prekriveno je epitelom koji može biti keratiniziran (mastikatorna mukoza) ili nekeratiniziran (oblažuća mukoza). Na dijelu periimplantatne mukoze koja je okrenuta prema implantatu nalaze se dvije zone: koronarni dio koji je prekriven sulkularnim epitelom i tankim spojnim epitelom i apikalni dio u kojem je vezivno tkivo u direktnom kontaktu s površinom implantata (7). Duljina vezivnotkivnog pričvrška iznosi 4 – 4.5 mm (8). Nakon postavljanja implantata, epitelne stanice migriraju apikalno dok ne dosegnu površinu implantata gdje se pričvršćuju preko bazalne lamine i hemidezmosoma. Sličan proces događa se i kod prirodnih zuba nakon odizanja režnja i njegovog cijeljenja. Histološki, u vezivnom tkivu razlikujemo dva sloja, unutarnji sloj (zona A) debljine 0 – 40  $\mu\text{m}$  u kojem se nalazi veliki broj fibroblasta i mala količina kolagena i vanjski sloj (zona B) 40 – 200  $\mu\text{m}$  karakteriziran velikom količinom kolagena i količinom

fibroblasta. Zajedno se vezivno tkivo u zoni A i B sastoji od 80.61 % kolagena, 12.98 % fibroblasta, 3.42 % vaskularnih struktura i 3.0 % ostalih tkiva (9). Stanice vezivnog tkiva i snopovi kolagenih vlakana odvojeni su od TiO<sub>2</sub> na površini implantata 20 nm širokim slojem proteoglikana (10). Gingiva je vaskularizirana iz dva smjera: krvnim žilama koje potječu iz parodontog ligamenta i suprapariostalnim krvnim žilama. Budući da kod implantata nema parodontnog ligamenta, smanjena je i vaskularizacija periimplantatne mukoze, pogotovo u dijelu širokom 300 – 500 μm uz površinu zuba (11). Još je jedna bitna razlika da su kod implantata prisutne samo dvije skupine gingivnih vlakana (cirkularna i periosteogingivalna) i nijedna se ne umeće u tijelo implantata budući da nije prisutan cement kao kod prirodnih zuba. Umjesto toga, vlakna teku uglavnom paralelno s površinom implantata te je stoga jedini pričvrstak koji ostvaruju meka tkiva s implantatom onaj preko spojnog epitela (1). Međutim, orijentacija vlakana je, čini se, ovisna o kvaliteti mukoze. U alveolarnoj mukozi više je paralelnih vlakana, dok u keratiniziranoj mukozi vlakna teže okomitosti (10).

## **2.2. Periimplantatne bolesti i stanja**

Periimplantatne bolesti mogu se očitovati kao mukozitis, periimplantitis ili kao manjak mekog i tvrdog tkiva. U ovom će radu naglasak biti na periimplantatnom mukozitisu i periimplantitisu.

### **2.2.1. Uloga biofilma u periimplantatnim bolestima**

Brojne su studije dokazale da biofilm ima veliku ulogu u nastanku periimplantatnih bolesti (12–14), stoga je važno poznavati njegovu patogenezu. Biofilm možemo definirati kao zajednicu stanica koje su trajno pričvršćene za supstrat i uronjenu u matriks ekstracelularnih polimernih supstanci koji su proizvele (15). Stvaranje biofilma slično je kao i na zubima. Nakon izlaganja čiste površine implantata miljeu oralne šupljine, najprije se stvara pelikula. Ona je građena od salivarnih glikoproteina (mucina) i protutijela. Mijenjajući naboj i slobodnu energiju površine, pelikula omogućava učinkovitiju adheziju bakterija, prvenstveno gram pozitivnim *Streptococcus sanguis* i *Actinomyces spp.* Površinski receptori na njima omogućuju adheziju gram negativnim mikroorganizmima koji nemaju tako dobru sposobnost prijanjanja (16). Biofilm omogućava bolji rast bakterijama jer olakšava izmjenu nutrijenata, pruža zaštitu od suparničkih mikroorganizama, ali i od faktora obrane domaćina i antibiotika.

Uspoređujući sastav plaka kod kroničnog parodontitisa i periimplantatnih bolesti, može se zaključiti da su vrlo slični. Mikrobiota plaka na dentalnim implantatima kod kojih je prisutan neki oblik periimplantatne bolesti miješana je, raznolika i u većini slučajeva dominirana gram negativnim anaerobnim bakterijama, *Fusobacterium spp.*, *P. intermedia*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corodens*, *Tannerella forsythia*. Uspoređujući bakterijsku floru periimplantatnog mukozitisa i periimplantitisa, nisu pronađene značajne razlike, što govori u prilog činjenici da bolest u većini slučajeva postepeno evoluirala iz mukozitisa u periimplantitis (15).

Mikroorganizmi iniciraju upalni odgovor domaćina i dolazi do otpuštanja proinflammatoryh citokina. Već nakon 24 sata vidljiva je vazodilatacija arteriola, povećanje hidrostatskog tlaka, povećana propusnost, rast toka gingivalne krevikularne tekućine i migracija PMN stanica. Daljnjom progresijom na mjesto upale dolaze limfociti i plazmociti koji čine glavnu upalnog infiltrata u uznapredovalim stadijima upale. Histopatološka istraživanja provedena na ljudima pokazuju dominaciju limfocita B i plazma stanica, što sugerira da su periimplantatne i parodontne lezije slične. Bez obzira na to što se slično razvijaju, periimplantitis i parodontitis imaju različitu dinamiku. Budući da su parodontne lezije ograničene intaktnim suprakrestalnim vezivnotkivnim pričvrskom, ne dolazi do prodiranja infiltrata do kosti, za razliku od periimplantatnih tkiva (17). Apikalna ekstenzija upalnog infiltrata veća je u periimplantatnoj mukozi u usporedbi s gingivalnim tkivom, 1.5 mm naspram 0.9 mm (10).

### **2.2.2. Periimplantatni mukozitis**

Periimplantatni mukozitis upalna je lezija mekih tkiva koja okružuju endosealni implantat bez gubitka potporne ili marginalne kosti. Analogan je gingivitisu kod prirodnih zuba i uzrokuje ga akumulacija biofilma i posljedični poremećaj ravnoteže između domaćina i mikroba (18). Iako se neadekvatna oralna higijena i posljedična akumulacija plaka smatra najvažnijim etiološkim čimbenikom, postoje još neki faktori koji mogu utjecati na nastanak mukozitisa. Pušenje i nekontrolirani *diabetes mellitus* značajno su povezani s razvojem mukozitisa. Proučavajući površinsku teksturu materijala od kojih su izrađene komponente implantata, nije pronađena korelacija upalnog odgovora i stupnja gruboće (19). Dizajn protetskog nadomjeska nošenog implantatima također igra važnu ulogu. Periimplantatne bolesti rijetko su nađene na mjestima sa supramukoznim granicama restauracije (20). Uloga keratinizirane mukoze i dalje je kontroverzna. Neka istraživanja pokazuju da se

periimplantatne bolesti češće javljaju u situacijama kada je prisutno manje od 2 mm keratinizirane mukoze (21), dok druga ne nalaze korelaciju između ta dva parametra (22). Danas se stoga smatra da je gingivalna augmentacija s ciljem povećanja pojasa keratinizirane gingive potrebna u situacijama kada pacijent ne može adekvatno provoditi oralnu higijenu. Višak cementa također dovodi do povećane incidencije razvoja mukozitisa, stoga se savjetuje da rubovi restauracije budu epi- ili supramukozni kako bi se omogućilo adekvatno uklanjanje viškova cementa (23).

Mukozitis se klinički očituje crvenilom, oteklinom, krvarenjem prilikom nježnog sondiranja i supuracijom. Dubina sondiranja može biti do 5 mm, a radiološki nije prisutan gubitak kosti. Upalni infiltrat kvalitativno je i kvantitativno sličnog sastava kao kod gingivitisa, međutim apikalna ekstenzija infiltriranog vezivnog tkiva veća je kod periimplantatnog mukozitisa, pogotovo kod dugotrajno prisutnog plaka (24, 25). Periimplantatni mukozitis reverzibilno je stanje. Otklanjanjem plaka, lezija se može u potpunosti izliječiti, iako za razliku od zuba može trajati i više od tri tjedna da bi se parametri poput razina MMP-a, IL-1 $\beta$  vratili na razine prije akumulacije plaka i početka upale (26).

### **2.2.3. Periimplantitis**

Periimplantitis je patološko stanje tkiva koje okružuju implantat, a karakterizirano je upalom u periimplantatnom vezivnom tkivu i progresivnim gubitkom potporne kosti (23). Usprkos gubitku kosti, implantat može dugo vremena biti stabilan i ne pokazivati znakove pomičnosti. Pomičnost implantata pojavljuje se u konačnoj fazi bolesti i ukazuje na potpuni gubitak oseointegracije i indikacija je za ekstrakciju implantata.

Osim plaka, koji je najvažniji etiološki čimbenik, na nastanak periimplantitisa mogu utjecati i okluzalna opterećenja, povijest parodontitisa, pušenje te dijabetes. Traumatska okluzija može inicirati gubitak krestalne kosti. Međutim, trenutno nema dokaza da pretjerana okluzalna opterećenja uzrokuju nastanak ili progresiju periimplantitisa (23). Pacijenti s povijesti parodontitisa imaju veću šansu za nastanak periimplantitisa. Karoussis i sur. pokazali su da pacijenti s poviješću parodontitisa imaju lošije preživljenje implantata (90.5 % prema 96.5 %) i veću incidenciju nastanka periimplantitisa (28.6 % prema 5.8 %) (27). Papantonopoulos i sur. Identificirali su „fenotip“ pacijenata koji su podložniji nastanku periimplantitisa, a to su mlađi pacijenti, pacijenti s manjim brojem zuba i implantati postavljeni u donjoj čeljusti (28).



Prema klasifikaciji iz 2017.godine, dijagnoza periimplantitisa postavlja se na temelju:

- prisutnosti krvarenja i/ili gnojenja pri nježnom sondiranju
- povećane dubine sondiranja u usporedbi s prethodnim mjerenjima
- kada je prisutan gubitak kosti nakon inicijalnog remodeliranja kosti.

U slučaju nedostupnosti prethodnih dijagnostičkih podataka, dijagnoza periimplantitisa može se postaviti na temelju:

- prisutnosti krvarenja i/ili gnojenja
- dubine sondiranja  $\geq 5$  mm
- kada je razina kosti 3 mm apikalnije od najkronarnije razine dijela implantata koji bi trebao biti u kosti (29, 30).

Na rendgenskoj snimci koštani defekti oko implantata imaju karakterističan oblik kratera. Međutim, treba biti oprezan prilikom interpretacije dvodimenzionalnih slika. Na standardnim retroalveolarnim snimkama može se vidjeti gubitak kosti samo na mezijalnoj i distalnoj strani implantata, dok se bukalna i oralna kost superponira s implantatom, a često gubitak kosti upravo počinje na bukalnoj ili oralnoj lamini, pogotovo kod nepravilne pozicije implantata kada je debljina kosti manja od 2 mm (31). Nadalje, u prednjoj regiji mandibule zbog guste kortikalne kosti potreban je gubitak gustoće kosti do 40 % da bi bio vidljiv na rendgenskoj snimci (32).

Analogno zubima kod kojih parodontitisu prethodi gingivitis, smatra se da periimplantitis nastaje progresijom periimplantatnog mukozitisa. Međutim, točni mehanizmi konverzije nisu poznati. Uspoređujući lezije mukozitisa i periimplantitisa utvrđeno je više neutrofila i limfocita B kod periimplantitisa (33).

## **2.3. Liječenje periimplantatnih bolesti**

Liječenje periimplantatnih bolesti ovisi o težini lezije. Periimplantatni mukozitis i početni stadiji periimplantitisa zahtijevaju manje opsežne intervencije, za razliku od uznapredovalog periimplantitisa s opsežnim gubitkom kosti. Metode koje se danas primjenjuju su bazirane na liječenju paradontitisa, a od njih se razlikuju po težini instrumentacije površine implantata naspram površine korijena. Površinu implantata je puno teže očistiti zbog navoja i površinske hrapavosti. Primarni cilj terapije je dekontaminacija površine implantata od bakterija. Nakon što je to postignuto trebaju se pacijentu omogućiti uvjeti da može pravilno održavati oralnu higijenu. Terapiju periimplantatnih bolesti možemo podijeliti na nekiruršku i kiruršku.

### **2.3.1. Nekirurška terapija**

Nekirurška je terapija periimplantatnog mukozitisa često uspješna, a za razliku od periimplantitisa, rezultati nisu tako predvidivi. Manji postotak uspješnosti kod periimplantitisa objašnjava se nemogućnošću potpunog uklanjanja bakterijskog biofilma s površine implantata. Nekirurška terapija najčešće uključuje mehanički debridman kako bi se uklonio sav plak i kamenac pomoću strugača i kireta s ili bez dodatnih antimikrobnih sredstava.

Pri čišćenju površine implantata treba obratiti pažnju na odabir kireta kako bi se promjene površine nakon terapije svele na minimum. Danas su nam dostupni razni tipovi kireta. Kirete prekrivene titanom posebno su napravljene upravo za ovu svrhu i neće oštetiti površinu implantata jer su slične tvrdoće. Kirete od nehrđajućeg čelika puno su tvrđe od legure titana od koje je napravljen implantat i ne preporučuju se jer mogu izmijeniti površinu implantata (34). Kirete izrađene od ugljičnih vlakana mekše su od titana i neće oštetiti površinu, ali su sklone pucanju. Teflonske kirete imaju slična svojstva kao i one od ugljičnih vlakana. Plastične kirete zagovaraju se kao instrument izbora u sprečavanju opterećenja implantata. Međutim, klinički je značaj eventualnog oštećenja implantata kiretama upitan. Kirete su učinkovite u uklanjanju velikih čestica kamenca ili granulacijskog tkiva, ali su relativno neučinkovite u uskim prostorima između navoja implantata. Također se mogu koristiti i titanske četke koje se montiraju na kolječnik na brzini od 600 rpm. One dolaze u raznim oblicima, što im omogućava dobru prilagodbu na cijelu površinu implantata (1).

Ultrazvučni aparati s posebnim nastavcima obloženima polietereeterketonskim polimerom također se koriste pri debridmanu. Ovi nastavci napravljeni su od jezgre od nehrđajućeg čelika prekrivene plastičnim materijalom. Oni omogućavaju otklanjanje plaka i kamenca te ostavljaju glatku i čistu površinu. Mana je nekih plastičnih nastavaka ta da mogu ostaviti komadiće plastike oko implantata. Nastavci od polietereeterketona otporniji su na ovu pojavu (1).

Uz mehaničko čišćenje, mogu se rabiti i antiseptici. Antiseptici su antimikrobna sredstva koja ne ugrožavaju živa tkiva i smanjuju mogućnost infekcije i sepse. Najčešće primjenjivani antiseptici u dentalnoj medicini su klorheksidin (0.12–0.2 %), cetilpiridin klorid, natrijev hipoklorit 1.0 %, vodikov peroksid 3.0 %, limunska kiselina 40.0 %, etilendiamin tetraoctena kiselina 24.0 %, povidon jodid 10.0 % te fenoli i esencijalna ulja. Za terapiju periimplantatnih bolesti antiseptik bi trebao imati nekoliko obilježja: prodiranje u biofilm, biokompatibilnost, nisku rezistenciju te dugo zadržavanje na mjestu primjene. Kako bi se povećala učinkovitost antiseptika, potrebno je najprije napraviti mehanički debridman.

Laseri (*Light amplification by stimulated emission of radiation*) novitet su u terapiji periimplantatnih bolesti. Postoji više vrsta lasera, a najčešći su diodni, Nd:YAG, Er:YAG i CO<sub>2</sub>. Laseri se mogu koristiti u sklopu nekirurške, kirurške, fotodinamske i fotobiomodulacijske terapije. U sklopu nekirurške terapije koriste se dodatno pri uklanjanju kamenca, pomažu u smanjenju upale i uklanjanju oboljelog mekog tkiva. U sulkusu se usmjerava prema upaljenom mekom tkivu koristeći preklapajuće pokrete da bi se poremetio biofilm, smanjila količina mikroba i dekontaminirao epitel džepa. Laseri se mogu koristiti i u invazivnijim kirurškim zahvatima u sklopu operacije režnja za degranulaciju, debridman, dekontaminaciju i modeliranje koštanog tkiva. Antimikrobna fotodinamska terapija temelji se na aktivaciji fotosenzitivnog sredstva apsorpcijom fotona iz izvora svjetlosti, pri čemu elektroni u sredstvu prelaze u pobuđeno stanje. Fotosenzitivno se sredstvo nakon toga vraća u normalno stanje, a energija se prenosi na kisik u okolini od kojeg nastaju slobodni radikali koji oštećuju mikroorganizme (35). Fotobiomodulacija vrsta je terapije svjetlom koja koristi neionizirajuće svjetlo, uključujući laser u vidljivom i infracrvenom spektru. Koristi se u promoviranju cijeljenja rane i regeneracije tkiva (36). Iako su učinci terapije laserom pozitivni, neke studije pokazuju da korištenje lasera u dodatnoj terapiji ima male ili nikakve dodatne benefite u odnosu na konvencionalnu terapiju (1).

U lokalnoj antibiotskoj terapiji preporučuje se korištenje tetraciklina 50 mg/mL. Najčešće se koriste tako da se sadržaj kapsule zamiješa s malo fiziološke otopine kako bi se dobila pasta koja se zatim stavlja na površinu implantata tijekom 60 sekundi. Nakon toga se ispiru u potpunosti budući da ima inhibitoran učinak na matriksne metaloproteinaze (1). Još jedan oblik lokalne antibiotske terapije je i derivat tetraciklina, minociklin (Arestin<sup>®</sup>). On dolazi u obliku enkapsuliranih mikrosfera promjera 20 – 60 µm. U dodiru s tkivnom tekućinom polimer koji obavija mikrosfere hidrolizira se i minociklin hidroklorid se polako otpušta tijekom 14 dana (37). Lokalna primjena tetraciklina kao pomoćnog sredstva u kirurškoj terapiji pokazala je dobru učinkovitost u liječenju periimplantitisa.

### **2.3.2. Kirurška terapija**

Nekirurška terapija pokazala se učinkovitom u liječenju mukozitisa i početnih oblika periimplantitisa. Međutim, kod uznapredovalih oblika periimplantitisa (gubitak potporne kosti > 50 %) kirurška se terapija pokazala učinkovitijom u smanjenju dubine sondiranja u odnosu na nekiruršku (38). Cilj je kirurške terapije postići pristup površini implantata kako bi se provela adekvatna dekontaminacija i debridman i time zaustavio daljnji gubitak kosti, a ponekad i postigla regeneracija izgubljene kosti. Uspjeh kirurške terapije ovisi o uspjehu dekontaminacije površine implantata. U tu svrhu koristi se mehanički debridman, kemijska sredstva poput klorheksidina, limunske kiseline, EDTA, fiziološke otopine, vodikovog peroksida, zatim laser i zračna abrazija. Za sada ne postoji dokaz da su neke metode učinkovitije od drugih (39, 40). Uspjeh terapije ne ovisi značajnije o izboru sredstva za dekontaminaciju, već o adekvatnom pristupu i dekontaminaciji, konfiguraciji koštanog defekta i korištenju koštanih nadomjesnih materijala i membrana (40).

Kirurška terapija periimplantitisa indicirana je kada je nekirurška terapija, kao metoda prvog izbora, podbacila uz ponovljeno krvarenje i supuraciju.

Kiruršku terapiju periimplantitisa možemo podijeliti na:

- resektivnu kirurgiju
- regenerativnu kirurgiju

### **2.3.2.1. Resektivna kirurgija**

Resektivna kirurgija indicirana je kod blagog do umjerenog horizontalnog gubitka kosti, kad je prisutna nepovoljna morfologija koštanog tkiva za retenciju koštanih nadomjestaka i membrana (GBR), te kad se ne brinemo oko estetskog rezultata, dakle najčešće u distalnoj regiji. Cilj je resektivne kirurgije redukcija dubine parodontnog džepa, eliminacija bakterijskih patogena i dobivanje morfologije mekog tkiva koja će omogućiti održavanje oralne higijene i periimplantatnog zdravlja. Zahvat započinje anesteziranjem područja i odizanjem mukoperiostalnog režnja. Mjesto incizije ovisi o količini keratinizirane mukoze. Ako je ona adekvatna, može se raditi submarginalna incizija na razini predviđene konačne razine mukoze. Ako je prisutna mala količina keratinizirane mukoze, koristi se sulkularna incizija. Nakon odizanja režnja pune debljine, uklanja se granulacijsko tkivo i čisti se površina implantata. Potom slijedi oblikovanje kosti ostektomijom i osteoplastikom kako bi se dobio oblik koji će biti kompatibilan s mekim tkivom i omogućiti optimalno prekrivanje (41). Može se napraviti i implantoplastika, modifikacija hrapavosti površine i uklanjanje izloženih navoja (42). Cilj je implantoplastike smanjenje plak-retentivnih mjesta koja će nastati apikalnim pomicanjem režnja. Na kraju se režnjevi prilagode koštanoj podlozi na apikalnijoj razini i šivaju horizontalnim madrac šavom ili pojedinačnim (1).

### **2.3.2.2. Regenerativna kirurgija**

Regeneracija tkiva, tj. formiranje nove kosti na mjestu gdje je ona izguljena zbog upalnog procesa i reosteointegracija implantata idealni su ciljevi svake terapije periimplantitisa. Regenerativna je kirurgija metoda izbora kod kraterastih i vertikalnih koštanih defekata koje karakterizira gubitak kosti apikalno od alveolarne krestalne kosti. Slično kao i kod regeneracije kod prirodnih zuba, klinički rezultati su u korelaciji s brojem koštanih zidova koji tvore defekt. Regeneraciju periimplantatnih tkiva možemo provesti različitim metodama: otvorenim ili zatvorenim poliranjem bez drugih sredstava, upotrebom koštanih nadomjesnih materijala, upotrebom membrana (GTR), primjenom derivata proteina caklinskog matriksa i faktora rasta te kombinacijom navedenih metoda (43).

Koštani nadomjesni materijali heterogena su skupina materijala ljudskog (autogeni), životinjskog (alogeni) ili sintetskog podrijetla (ksenogeni). Biološki mehanizmi koji dovode do nadomještanja kosti uključuju tri osnovna procesa:

- osteogenezu
- osteokondukciju
- osteoindukciju.

Osteogeneza nastaje presađivanjem prekursora osteoblasta u nadomjesnom materijalu u defekt u kojem imaju mogućnost uspostavljanja središta stvaranja nove kosti. Osteokonduktivni materijali služe samo kao nosači u koje urastaju prekursorski osteoblasti. Oni se postepeno resorbiraju, međutim zamjena materijala novom kosti često je loša. Osteoindukcija je proces u kojem jedno ili više induktivnih sredstava potiče diferencijaciju okolnih stanica vezivnog tkiva u stanice koje su sposobne stvoriti novu kost. Međutim, ova tri načina djelovanja koštanih nadomjesnih materijala ne treba gledati zasebno ili odvojeno budući da su kod regeneracije kosti vrlo često uključeni svi mehanizmi (16).

Koštani nadomjesni materijali se mogu podijeliti i na:

- autogene
- alogene
- ksenogene
- aloplastične

Autogeni transplantati prenose se na istoj osobi s jednog mjesta na drugo. Koštani transplantat može se uzeti intraoralno (bezubi dijelovi čeljusti, tuber maksile, retromolarni prostor u mandibuli, mjesta zarastanja nakon ekstrakcija) ili s ekstraoralnih područja (srž grebena ilijačne kosti). Ekstraoralni autogeni danas se sve manje koriste zbog komorbiditeta povezanih s donorskim mjestom i zbog toga što je regeneracija kosti promjenjiva i nepredvidljiva.

Potreba za dodatnom kirurškom intervencijom kod autogenih transplantata dovela je do uporabe alogenih koštanih transplantata. No, budući da oni ne potiču od pacijenta, stvara se određeni rizik reakcije na strano tijelo. Da bi se to spriječilo, oni se zamrzavaju, izlažu kemikalijama ili zračenju. Danas su dostupni zamrznuta spužvasta ilijačna kost i srž, mineralizirani transplantat suho smrznute kosti (FDBA) i dekalificirani suho smrznuti koštani transplantat (DFDBA).

Ksenogeni koštani transplantati potječu od davatelja neke druge vrste. Najčešće je riječ o goveđoj kosti, svinjskoj kosti i koraljnom skeletu. Danas se najčešće koristi BioOSS<sup>®</sup> koji predstavlja standard u zbrinjavanju parodontnih, oralnih i maksilofacijalnih defekata.

Aloplastični materijali sintetski su, inertni, anorganski koštani nadomjesci. U ovu skupinu spadaju hidroksiapatit, beta-trikalcij-fosfat, polimeri i bioaktivna stakla. Aloplastične koštane transplantate koristi se kao sredstva za popunjavanje defekta, dok se za regeneraciju preporučuje korištenje drugih materijala (16).

Cilj vođene tkivne regeneracije (engl. *guided tissue regeneration* – GTR) jest osiguravanje uvjeta u kojima neće doći do urastanja veziva i epitela periimplantatne mukoze između stijenke koštanog defekta i površine implantata. Time se nastoji pružiti mogućnost koštanom tkivu za neometan rast. U tu se svrhu koriste membrane, a one se mogu podijeliti na neresorptivne i resorptivne.

Prednost neresorptivnih membrana u odnosu na resorptivne jest to što zadržavaju svoj oblik i funkcionalne karakteristike dovoljno dugo da nastupi adekvatno cijeljenje, nakon čega se uklanjaju. Upravo je potreba za drugim zahvatom mana ovih membrana jer ona povećava rizik oštećenja regeneriranoga tkiva i bakterijske kontaminacije. Danas se ova vrsta membrana koristi uglavnom kod augmentacija alveolarnog grebena prije ugradnje implantata. Ranih 1990-ih standard u koštanoj regeneraciji bila je e-PTFE (engl. *expanded polytetrafluoroethylene*) membrana (Gore-Tex<sup>®</sup>). Ona se proizvodila sinteriranjem, procesom zbijanja i formiranja čvrste mase djelovanjem topline ili pritiska bez taljenja, i imala je pore između 5 i 20  $\mu\text{m}$  u strukturi materijala. Mana e-PTFE membrane je bila ta što je omogućavala migraciju mikroorganizama kroz nju ako bi došlo do ekspozicije membrane u miljeu oralne šupljine, budući da je većina patogenih bakterija manja od 10  $\mu\text{m}$ . Zbog toga je razvijena d-PTFE (engl. *high-density polytetrafluoroethylene*) membrana (Cytoplast<sup>®</sup>) koja ima pore manje od 0.3  $\mu\text{m}$ . Nakon ekspozicije ove membrane bakterije ne mogu proći kroz pore, dok je i dalje moguća difuzija kisika i transfuzija malih molekula. Zbog većih pora na e-PTFE membrani otežano je i njezino uklanjanje zbog tijesnog pričvršćivanja mekih tkiva. Stoga je kod njenog uklanjanja često potrebna oštra disekcija, dok je uklanjanje d-PTFE membrane puno jednostavnije jer u nju ne urasta meko tkivo (1).

Bioresorptivne su membrane ili prirodne (ksenogeni kolagen tipa I ili III) ili napravljene od sintetskih polimera, uključujući poliuretan, polilaktičnu kiselinu (PLA), poliglikolnu kiselinu (PGA), polietilen glikol i kombinacije polilaktične i poliglikolne

kiseline. Kemijska svojstva polimera dozvoljavaju im hidrolitičku degradaciju deesterifikacijom, dok se kolagene membrane resorbiraju enzimatskom degradacijom. Razgradnja membrane ovisi o brojnim faktorima poput sastava membrane, pH, temperature, stupnja kristalizacije polimera, umreženosti kolagenih membrana i volumena same membrane. Trajanje funkcije membrane varijabilno je i proces resorpcije može utjecati na zarastanje rane i regeneraciju kosti (1).

Nekoliko studija uspoređivalo je potencijal membrana za promociju koštane regeneracije. Hurzeler i sur. uspoređivali su neresorbirajuću e-PTFE membranu s resorbirajućom membranom od sintetskih polimera i uočili da se formiralo značajno više kosti oko implantata kada je korištena neresorbirajuća membrana (44). Ta razlika objašnjava se manjkom krutosti i sposobnosti stvaranja prostora resorbirajućih membrana. Taj se problem rješava korištenjem koštanog nadomjesnog materijala ispod membrane (45). Resorbirajuće membrane danas se smatraju zlatnim standardom ako se koriste s adekvatnim koštanim nadomjesnim materijalom koji će održavati prostor.



## 2.4. Proteini caklinskog matriksa

Od početka njihovog korištenja 1990-ih godina i objave prvog znanstvenog rada 1997. godine u kojem je dokazana statistički značajna razlika dobitka pričvrška i radiološkog dobitka kosti u usporedbi s konvencionalnim modificiranim Widmannovim režnjem (46), derivati proteina caklinskog matriksa (EMD) pobuđuju veliki interes znanstvenika i kliničara. Usprkos tome, mehanizam kojim EMD potiču parodontnu regeneraciju nije do kraja razjašnjen.

Za sada je Emdogain<sup>®</sup> (Straumann AG, Basel, Switzerland) jedini preparat derivata proteina caklinskog matriksa na tržištu koji ima potencijal poticanja klinički značajne regeneracije stanica parodonta (47). Glavni sastojak Emdogain<sup>®</sup> preparata su amelogenini, skupina hidrofobnih protein nastalih iz jednog gena alternativnim izrezivanjem i kontroliranom postsekrecijskom obradom. Uz amelogenine koji čine više od 90 % svih proteina, prisutni su i enamelin, ameloblastin (poznat i kao amelin ili sheatlin), amelotin, apin i razne proteaze. Iako su prisutni u malim količinama, i oni imaju značajnu ulogu u regeneraciji parodonta (48). Za kliničku su uporabu amelogenini otopljeni u kiselom propilen glikol alginatu i dolaze u obliku gela pogodnog za uporabu u šprici.

### 2.4.1. Građa amelogenina

Amelogenini su netopljivi pri fiziološkom pH, no pri niskom ili visokom pH i niskim temperaturama postaju topljivi. Kao što je spomenuto prije, u sastavu Emdogain<sup>®</sup> preparata dolazi propilen glikol koji gel čini kiselim. Nakon aplikacije, kiselost gela se neutralizira i temperatura raste, što dovodi do oslobađanja amelogenina. Oni prolaze proces samoorganizacije i precipitiraju se na površinu izloženog tkiva. Pri tome tvore karakteristične supramolekularne hidrofobne agregate, nanosfere koje imaju promjer 5 – 100 nm, ovisno o uvjetima. Sposobnost da se organiziraju u netopljive nanosfere koje se sporo obrađuju matriksnim proteinazama i otpuštaju aktivni peptide čini amelogenine toliko primjenjivima u praksi.

Amelogenini su skupina proteina koja nastaje iz istog gena alternativnim izrezivanjem pojedinih egzona. Amelogenin pune duljine je protein koji se sastoji od 180 amino kiselina i može se podijeliti u nekoliko regija: N-terminalni tyrosine-rich polipeptid (TRAP); centralna, histidin bogata regija; poliprolin tripeptid ponavljajuća regija i hidrofилна C terminalna regija (49). Amelogenin pune duljine ima važnu ulogu u ranoj fazi stvaranja cakline kada je njegova C-terminalna regija u interakciji s malim kristalima, čini zaštitnu ovojniciu i sprječava preranu

fuziju kristala (50). Međutim, amelogenin pune duljine postoji samo kratko nakon sekrecije iz ameloblasta prije nego što ga krenu razgrađivati matriksne proteinaze u manje peptide koji su topljivi i oslobađaju se iz agregata amelogenina i u konačnici ih apsorbiraju postsekretorni ameloblasti. Neke od proteinaza su enamelizin (MMP-20) i EMSP1. Taj je proces kontinuiran i na kraju sve nanosfere budu uništene kad se odloži caklina u punoj debljini. Jedan od tih peptida je i TRAP za kojega se misli da ima aktivnu ulogu u interakciji s celularnim receptorima (47). Pored amelogenina pune duljine, iz istog gena nastaju i 59 aminokiselina dug LRAP (engl. *leucine-rich amelogenin peptide*) te 79 aminokiselina dug amelogenin koji su uključeni u staničnu signalizaciju i komunikaciju (51).

#### **2.4.2. Molekularna biologija amelogenina**

Odgovor stanica na amelogenin posljedica je njegovog vezanja za receptore na površini stanice nakon kojeg slijedi stvaranje cAMP-a. Amelogenini pune duljine stimuliraju stvaranje BMP-a, dok manji fragmenti poput LRAP-a i TRAP-a stimuliraju stvaranje TGF $\beta$ -a. Pored njih, EMD stimulira i druge faktore rasta poput VEGF-a, PDGF-a, interleukine (IL-6). Brojne studije pokazuju da EMD-i stimuliraju rast više tipova mezenhimskih stanica, uključujući fibroblaste, cementoblaste, osteoblaste i matične stanice, a pojačavaju i ekspresiju markera maturacije, alkalne fosfataze, kolagena i osteokalcina. EMD-i također imaju direktnu citostatičku aktivnost na epitelne stanice i osteoklaste. To je klinički važno jer je isključenje epitelnih stanica važan preduvjet regeneracije kako bi se dala prednost stanicama vezivnog tkiva (47).

##### **2.4.2.1. Djelovanje amelogenina na kost**

Koštana remodelacija ovisi o balansu između formiranja i resorpcije kosti. Resorpcija kosti regulirana je sustavom koji se sastoji od RANK-a, njegovog liganda RANKL-a, te OPG-a. RANKL stvaraju stromalne stanice koštane srži, osteoblasti i neki fibroblasti, dok je RANK eksprimiran na prekursorima i zrelih stanicama osteoklasta. Spajanje RANK-a i RANKL-a inducira diferencijaciju osteoklasta i njihovu aktivnost. OPG stvaraju stanice koštane srži, osteoblasti i neki fibroblasti. On se veže s RANKL-om sprječavajući ga da se veže s RANK-om i posljedično sprječava diferencijaciju osteoklasta (52,53). Većina studija pokazuje da

proteini caklinskog matriksa suprimiraju stvaranje RANK-a i povećavaju stvaranje OPG-a te time pomiču ravnotežu koštane remodelaciju prema koštanoj apoziciji (54).

Amelogenini u osteoblastima uzrokuju i transkripciju gena za BSP (engl. *bone sialoprotein*). BSP je rani fenotipski marker diferencijacije osteoblasta i cementoblasta, a ekspresija BSP-a preduvjet je za mineralizaciju kosti (47).

#### 2.4.2.2. Uloga amelogenina u zarastanju rana

Nakon regenerativne terapije proteinima caklinskog matriksa često se primjećuje vrlo brzo zarastanje rane s minimalnim postoperativnim simptomima poput boli i otekline. Mirastoschijski i sur. pokazali su da je količina granulacijskog tkiva u ranama tretiranim EMD-om bila statistički veća te da reepitelizacija rana teče skoro dva puta brže u prisutnosti EMD-a (55). Mehanizam kojim proteini caklinskog matriksa utječu na ubrzano zarastanje rana još nije do kraja razjašnjen. Međutim, zna se da induciranjem sekrecije VEGF-a, PDGF-a i matriksne metaloproteinaze 2 lokalna primjena amelogenina stimulira angiogenezu. Na temelju ovih zapažanja razvijena je i formulacija amelogenina za liječenje venskih ulceracija koji otežano zacjeljuju (56). Šestomjesečni *follow-up* te studije pokazuje produljeno djelovanje amelogenina čak i do 6 mjeseci (57).

Amelogenini također utječu i na cijeljenje nakon inicijalne i kirurške parodontne terapije. Nakon nekirurške parodontne terapije, primjena EMD-a smanjuje fibrinolizu i rezultira boljim cijeljenjem dubokih džepova ( $PD \geq 6$  mm) i manjim brojem rezidualnih dubokih džepova 3 mjeseca nakon terapije (58). Primjena EMD-a uz kiruršku terapiju dovodi do manje vrijednosti C reaktivnog proteina nakon 24 sata u odnosu na kontrolu, što sugerira mogući sistemski protuupalni učinak derivata proteina caklinskog matriksa (59).

#### **2.4.2.3. Uloga amelogenina u implantologiji**

Uspješna oseointegracija enosealnih dentalnih implantata dokazana je u brojnim publikacijama, stoga je u zadnje vrijeme sve više naglasak na postizanju kraćeg vremena cijeljenja i boljeg estetskog rezultata. Zbog vrlo visokog postotka uspješnosti dentalnih implantata sve više se pomiču granice i rade se sve zahtjevniji i teži radovi. Kako bi se osigurala uspješnost i u tim kompromitiranim situacijama, konstantno se traže nove mogućnosti i strategije za poboljšavanje terapije, uključujući i korištenje faktora rasta i ostalih bioloških medijatora koji bi mogli stimulirati rast kosti i mineralizaciju oko površine implantata (47).

S obzirom na već opisani mehanizam djelovanja na kost i cijeljenje rane, jedan od kandidata je i amelogenin. Međutim, još nije jasno ima li primjena EMD-a značajni učinak na biomehanička svojstva implantata. Franke i sur. Proveli su studiju u kojoj su proučavali može li uporaba EMD-a poboljšati stvaranje kosti i oseointegraciju oko titanskih implantata u femuru i tibiji zečeva. Rezultati su pokazali da, prema mjerenim parametrima (RFA, RTQ, histomorfometrijska kvantifikacija), EMD nema dodatnog učinka na stvaranje kosti oko titanskih implantata u odnosu na kontrolnu skupinu (60). S druge strane, iz studije Shimizu-Ishiura i sur. može se zaključiti da je EMD učinkovito sredstvo za pojačavanje stvaranja trabekularne kosti oko titanskih implantata (61).

## 2.5. Uloga proteina caklinskog matriksa u terapiji periimplantitisa

Kashefimehr i sur. ispitivali su ulogu derivata caklinskog matriksa kao dodatnog sredstva u terapiji periimplantatnog mukozitisa. Radi se o dvostruko slijepoj randomiziranoj kliničkoj studiji u kojoj su sudjelovala 46 ispitanika koji su nasumično podijeljeni u kontrolnu i testnu skupinu. Ispitanici i u kontrolnoj i u testnoj skupini prošli su isti protokol na početku. Prije tretmana isprali su usta 0.12 %-tnom otopinom klorheksidina, zatim je napravljena subgingivna instrumentacija korištenjem ultrazvučnog uređaja s plastičnim nastavkom i pjeskarenje glicinskom prahom. Testnoj je skupini dva tjedna nakon opisanog protokola apliciran 24 %-tni EDTA gel u trajanju od 2 min kako bi se dekontaminirala površina implantata. EDTA je potom isprana fiziološkom otopinom i subgingivno je apliciran EMD (Emdogain<sup>®</sup>). EMD je korišten nakon dva tjedna kako bi se dozvolilo zarastanje mekih tkiva oko implantata te smanjila upala i krvarenje kako bi se spriječilo ispiranje EMD-a iz sulkusa. Nakon tri mjeseca došlo je do statistički značajne razlike u dubini sondiranja i BOP-u u testnoj skupini, za razliku od kontrolne grupe. Nadalje, došlo je i do značajnog smanjenja razine IL-6 i IL-17 nakon primjene EMD-a (62).

Kao i cjelokupna terapija periimplantitisa, primjena derivata proteina caklinskog matriksa u terapiji periimplantitisa nema jedinstvenog protokola, nego se rabi u različitim kombinacijama s drugim metodama regenerativne kirurgije. Ished i sur. provedli su randomiziranu kontrolnu studiju čiji je cilj bio utvrđivanje učinka primjene EMD-a na promjenu radiološke razine kosti u odnosu na kontrolnu skupinu. U studiji je sudjelovalo 29 pacijenata s dubinama sondiranja većima ili jednakima 5 mm, prisustvom krvarenja i/ili supuracije te angularnim koštanim defektima većim ili jednakim 3 mm koji su praćeni kroz razdoblje od 3 do 5 godina. Terapijski protokol sastojao se od inicijalne nekirurške terapije nakon koje je slijedila kirurška terapija. Nakon uklanjanja suprastrukture i odizanja mukoperiostalnog reznja koji je omogućio adekvatni pristup, uklonjeno je kronično upaljeno tkivo i površina implantata je temeljito očišćena ultrazvučnim uređajem i titanskim instrumentima uz ispiranje otopinom natrijeva klorida. Zatim je testnoj skupini aplicirano 0.3 mL Emdogain<sup>®</sup> gela. Na reevaluaciji nakon tri godine nije bilo statistički značajne razlike u dobitku kosti (+1.2 mm u testnoj skupini i +0.8 mm u kontrolnoj skupini). Slični su rezultati bili i nakon pet godina te nije bilo značajne razlike između dvije skupine. Dodatna primjena EMD-a tijekom operacije bila je jedan od faktora koji su pozitivno povezani s preživljenjem implantata, no zbog malog uzorka ti se rezultati moraju potvrditi većim studijama (63).

Mercado i sur. u kirurškom su liječenju kombinirali koštani nadomjesni materijal, derivat caklinskog matriksa i doksiciklin. Svi su pacijenti prošli inicijalnu parodontološku terapiju ultrazvučnim uređajem i kiretama po potrebi 4 – 6 tjedana prije kirurške intervencije. Nakon inicijalne terapije svi su pacijenti imali FMPS ispod 20 %. Kirurški protokol bio je sličan prijašnjima. Nakon adekvatne lokalne anestezije napravljene su intrasulkularne i vertikalne oslobađajuće incizije nakon kojih je odignut mukoperiostalni režanj. Potom je uslijedilo uklanjanje granulacijskog tkiva iz defekta i dekontaminacija površine implantata pomoću ultrazvučnih strugača. Poslije toga je na sve eksponirane navoje aplicirana 24 %-tna EDTA koja je isprana nakon 2 min fiziološkom otopinom. U defekt je stavljen „koktel“ koji se sastoji od deproteiniziranog goveđeg koštanog minerala s 10 % kolagena (DBBMC, Bio-Oss Collagen<sup>®</sup>), derivata caklinskog matriksa (Emdogain<sup>®</sup>) i jedne kapsule *Doxycyclin* 100 mg. Smjesa je zamiješana do homogene konzistencije. Kombinacijom ovih sastojaka htio se objediniti blagotvorni učinak svake od pojedinačnih komponenata, osteokonduktivno djelovanje i održavanje prostora DBBMC-a, bolje cijeljenje rane EMD-a te antibiotsko i imunomodulacijsko djelovanje doksiciklina. Nakon aplikacije „koktela“ na eksponirane navoje, osigurano je primarno zatvaranje koronarno pomaknutim režnjem, a transplantat vezivnog tkiva stavljen je po potrebi, primjerice tamo gdje je bilo prisutno manje od 1 mm keratinizirane gingive ili gdje se defekt nalazio u estetskoj zoni. Svih 30 tretiranih implantata preživjeli su kroz tri godine praćenja, a također je primijećena statistički značajna razlika u razini kosti, dubini sondiranja i BOP-u. Prosječno je gubitak kosti prije kirurške terapije iznosio 6.92 mm i značajno je smanjen nakon godinu dana (na 2.85 mm) te je ostao stabilan do treće godine praćenja (2.6 mm). Prosječna dubina sondiranja prije zahvata iznosila je 8.9 mm, dok je nakon tri godine praćenja bila 3.5 mm. Recesija mekih tkiva bila je stabilna kroz cijelo vrijeme praćenja i nije se značajnije mijenjala. Krvarenje pri sondiranju u prvom je posjetu bilo prisutno na 100 % implantata, dok je nakon tri godine iznosilo 20 %. Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da je navedeni protokol pokazao obećavajuće rezultate, no ulogu EMD-a trebalo bi dodatno ispitati u randomiziranim kliničkim studijama (64).

Froum i sur. opisali su još jedan protokol u liječenju periimplantitisa. Oni su u studiji koja obuhvaća tretman 170 periimplantitisa kod 100 pacijenata s praćenjem od 2 do 10 godina koristili kombinaciju EMD-a, PDFG-a, GBR-a i membrane s ili bez transplantata vezivnog tkiva. Operacijski protokol sličan je već ranije opisanima. Nakon odizanja režnja pune debljine, napravio se površinski debridman uz dodatak minociklina, tetraciklinskog antibiotika, i klorheksidina 0.12 %. Nakon adekvatne dekontaminacije, površina implantata je

osušena i na nju je apliciran Emdogain<sup>®</sup> ili PDGF, ovisno o dostupnosti. Defekt je zatim ispunjen mineraliziranim transplantatom suho smrznute kosti i prekriven resorbirajućom membranom te je postignuto primarno zatvaranje koronarno pomaknutim režnjem. Dva implantata izgubljena su u razdoblju od 6 mjeseci postoperativno, što daje stopu preživljenja od 98.8 %. Dubina sondiranja prosječno se smanjila za 5.1 mm, dobitak razine kosti bio je u prosjeku 1.77 mm, a krvarenje pri sondiranju eliminirano je na 91 % tretiranih implantata. Na osnovu dobivenih rezultata, autori zaključuju da je ova metoda predvidljiva i stanje se može održavati ako pacijenti redovito dolaze na kontrole i profesionalno čišćenje (65).

### **3. RASPRAVA**



Rastom broja ugrađenih dentalnih implantata očekivan je i porast broja periimplantatnih bolesti, periimplantatnog mukozitisa i periimplantitisa. Oni se smatraju analognima gingivitisu i parodontitisu kod zuba. Međutim, periimplantatna su tkiva zbog svoje građe još osjetljivija na nastanak upale. Budući da je smanjena vaskularizacija mekih tkiva, pogotovo dijela uz implantat jer nema krvne opskrbe iz parodontnog ligamenta te nedostaju pričvrsta vlakna koja se umeću u cement na površini korijena, upalni se infiltrat može lakše širiti u lateralnom i apikalnom smjeru. Također, upalni infiltrat može dosegnuti i kost, za razliku od parodontitisa gdje su infiltrat i kost odvojeni zonom vezivnog pričvrsta. Periimplantatni mukozitis definira se kao upalna lezija mukoze koja okružuje implantat bez gubitka potporne kosti, dok je periimplantitis patološko stanje koje pogađa tkiva oko implantata karakterizirano upalom periimplantatne mukoze i progresivnim gubitkom potporne kosti (20,30). Neadekvatna kontrola plaka, pušenje, dijabetes te povijest parodontitisa faktori su rizika za koje postoje značajni dokazi da uzrokuju periimplantitis (23). Cilj je terapije periimplantitisa ukloniti biofilm s površine implantata, osigurati uvjete za održavanje adekvatne oralne higijene te regenerirati izgubljena tkiva. Za čišćenje se mogu koristiti mehanička, kemijska sredstva, laseri, uređaji za pjeskarenje. Trenutno nema studija koje bi izdvojile neku od metoda kao sredstvo izbora i često se kombinira više različitih metoda. Zbog navoja i površinskih karakteristika implantata, dekontaminaciju je teško postići samo inicijalnom terapijom, stoga se u liječenju periimplantitisa kirurška terapija smatra superiornijom u odnosu na nekiruršku (38). Kiruršku terapiju možemo podijeliti na resektivnu i regenerativnu. Resektivna kirurška terapija uključuje eliminaciju patoloških periimplantatnih džepova, apikalnu repoziciju mukoznog reznja i remodelaciju kosti, a indicirana je kod suprakrestalnih koštanih defekata s ekspaniranim navojima na estetski nezahtjevnim mjestima (66). S druge strane, regenerativna kirurgija indicirana je kod kraterastih defekata (1). U sklopu regenerativne kirurgije koriste se brojni materijali, no najčešći su kombinacija autogene i ksenogene kosti uz kolagenu membranu. Iako se smatra da je autogena kost zlatni standard koštanih nadomjesnih materijala, nema studije koja bi potvrdila superiornost nekog materijala u usporedbi s drugima (66).

Lindskog i sur te Slavin i sur otkrili su da se određeni proteini caklinskog matriksa odlažu na površinu korijena u razvoju prije staranja cementa. Ta istraživanja bila su temelj hipotezi da proteini caklinskog matriksa imaju ključnu ulogu u budućoj diferencijaciji parodontnih tkiva i potaknula su brojna istraživanja koja su pokazala da EMP luči Hertwigova ovojnica i da su sposobni potaknuti regeneraciju parodonta. Pročišćena frakcija iz cakline

svinjskih zuba u razvoju dobila je naziv derivat caklinskog matriksa (EMD) i čini osnovu brojnih publikacija (48).

Prije dvadesetak godina EMD je prvi put ispitan na životinjskom modelu kako bi se ustvrdila njegova sposobnost parodontne regeneracije. Hammarstrom i sur. uspoređivali su histološko cijeljenje nakon operacije recesije koronarno pomaknutim režnjem i kombinacijom koronarno pomaknutog režnja i EMD-a. Svi defekti tretirani EMD-om pokazivali su stvaranje acelularnog cementa, parodontnog ligamenta i alveolarne kosti, dok je tamo gdje on nije korišten bilo prisutno cijeljenje dugim spojnim epitelom (67). Slični rezultati dobiveni su i u drugim animalnim studijama (68–70). Potaknute dobrim rezultatima animalnih studija, provedene su i histološke studije na ljudima koje su pokazale da je moguće dobiti regeneraciju parodonta, međutim ona se ne događa u svim slučajevima. Cochrane sistematski pregled sugerira da uporaba EMD-a dovodi do statistički značajne razlike u smanjenju dubine sondiranja u usporedbi s placebo ili kontrolom u terapiji infrakoštanih defekata. Međutim, opažaju veliku heterogenost rezultata. Nisu pronašli značajnu razliku u ishodu terapije između GTR-a i EMD-a, osim nešto veće stope komplikacija kod GTR-a.

Uloga proteina caklinskog matriksa na stanice parodontnog ligamenta, cement i alveolarnu kost dokumentirana je u brojnim studijama. Sistematski pregled Bosshardta i sur. pokazao je da EMD ima značajni utjecaj na adheziju, proliferaciju i diferencijaciju stanica mijenjajući ekspresiju faktora transkripcije, faktora rasta, citokina i drugih molekula vezanih uz remodelaciju kosti. Međutim, nije još do kraja razjašnjen mehanizam djelovanja. S jedne strane postoje studije koje sugeriraju da EMD sadrži molekule slične BMP-u i TGF- $\beta$ -i, dok druga sugeriraju da se oni stvaraju nakon izlaganja stanica proteinima caklinskog matriksa. (52).

Za razliku od terapije recesija i koštanih defekata oko prirodnih zuba, nema toliko istraživanja regeneracije periimplantatnih lezija proteinima caklinskog matriksa. Većinom su ona niže razine dokaza, poput prikaza slučaja. Rozenfeld i sur. koristili su EMD u kombinaciji s tetraciklinom, dok su Fletcher i sur. koristili EMD i koštani nadomjesni materijal, čestice kalcijeva sulfata veličine 200 – 900 nm, odnosno hidroksiapatit (71,72). U sva tri slučaja došlo je do poboljšanja kliničkih parametara. Nije bilo krvarenja pri sondiranju i supuracije, dubina sondiranja smanjena je na 2 – 4 mm, a mogao se radiološki uočiti i *bone fill*. Prospektivna trogodišnja kohortna studija Mercada i sur. (64) te serija slučajeva Frouma i sur. (65). pokazuju uspješnu terapiju periimplantitisa. Međutim, u njima nije korišten samo EMD,

nego su uz njega korišteni i koštani nadomjesni materijali, kolagena membrana, transplantat vezivnog tkiva te doksiciklin. Upravo zbog činjenice da je korišteno više komponenti, nije moguće odrediti koliko su proteini caklinskog matriksa doprinijeli regeneraciji periimplantatnih tkiva. Još je jedna mana ovih studija i nedostatak kontrolne skupine. Za razliku od ove dvije studije, u randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju Ished i sur. uspoređivali su ima li primjena proteina caklinskog matriksa dodatnu korist u odnosu na samo mehanički debridman i dekontaminaciju površine implantata. Pet godina nakon terapije nije bilo značajnije razlike u smanjenju dubine sondiranja između testne i kontrolne skupine. Nadalje, uspoređujući dvije skupine, nije bilo statistički značajne razlike u radiološkom dobitku kosti (63).

## **4. ZAKLJUČAK**

Budući da su dentalni implantati sve češća opcija nadoknade izgubljenih zuba ili pak rehabilitacije potpuno bezubih pacijenata, očekivan je i rast broja komplikacija vezanih uz njih. Periimplantitis predstavlja najčešću biološku komplikaciju, a njegov nastanak najčešće je posredovan biofilmom. Trenutni modaliteti liječenja nisu savršeni te se upravo zbog toga moraju razvijati nove metode liječenja u svrhu postizanja što boljih rezultata. Proteini caklinskog matriksa relativan su novitet u liječenju periimplantatnih bolesti, no pokazali su potencijal za regeneraciju periimplantatnih tkiva, međutim trenutno nedostaju dugotrajna randomizirana kontrolirana klinička istraživanja na velikom uzorku kako bi se preciznije utvrdile njihove točne mogućnosti.

## **5. LITERATURA**

1. Resnik, Randolph R. *Misch's Contemporary Implant Dentistry*. Elsevier Inc., 2021. 1264p.
2. Kapur, K. K., Garrett, N. R., Hamada, M. O., Roumanas, E. D., Freymiller, E., Han, T., Wong, W. K. Randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part III: Comparisons of patient satisfaction. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1999;82(4), 416–27.
3. Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24:39–68.
4. Holm-Pedersen P, Lang NP, Müller F. What are the longevities of teeth and oral implants? *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(3):15–9.
5. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: A 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(7):772–7.
6. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and Relations of the Dentogingival Junction in Humans. *J Periodontol*. 1961;32(3):261–7.
7. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol*. 2018;89(September):S249–56.
8. Glauser R, Schupbach P, Gottlow J, Hammerle CHF. Periimplant Soft Tissue Barrier at Experimental One-Piece Mini-implants with Different Surface Topography in Humans: A Light-Microscopic Overview and Histometric Analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7:s44–51.
9. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 1999;26(10):658–63.
10. Kelekis-Cholakakis A, Atout R, Hamdan N, Tsurounakis I. *Peri-Implant Complications: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*. Cham: Springer International Publishing; 2018. 117p.
11. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*. 1994;21(3):189–93.

12. Di Giulio M, Traini T, Sinjari B, Nostro A, Caputi S, Cellini L. Porphyromonas gingivalis biofilm formation in different titanium surfaces, an in vitro study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):918–25.
13. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2011;38(11):178–81.
14. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A literature review. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):305–15.
15. Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol.* 2011;38(11):203–13.
16. Lindhe J, Karring T, Lang N. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* 1 hrvizd. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. 1044p.
17. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. Vol. 3, *Clinical Oral Implants Research.* 1992. p. 9–16.
18. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. Vol. 5, *Clinical Oral Implants Research.* 1994. p. 254–9.
19. Wennerberg A, Sennerby L, Kultje C, Some LU. Some soft tissue characteristics at implant abutments with different surface topography. 2003;88–94.
20. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Periodontol.* 2018;89:S257–66.
21. Bouri A, Bissada N, Al-Zahrani MS, Faddoul F, Nouneh I. Width of keratinized gingiva and the health status of the supporting tissues around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(2):323–6.
22. Wennström JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(6):136–46.
23. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89:S267–90.
24. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque



- and gingivitis at implants and teeth in the dog. Vol. 3, Clinical Oral Implants Research. 1992. p. 99–103.
25. Berglundh T, Lindhe J, Marinell C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. Vol. 3, Clinical Oral Implants Research. 1992. p. 1–8.
  26. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. Clin Oral Implants Res. 2012;23(2):182–90.
  27. Salvi GE, Heitz-mayfield LJA, Ha CHF. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis : a 10-year prospective cohort study of the ITI s Dental Implant System. 1999;(Priest):329–39.
  28. Papantonopoulos G, Gogos C, Housos E, Bountis T, Loos BG. Prediction of individual implant bone levels and the existence of implant “phenotypes.” Clin Oral Implants Res. 2017;28(7):823–32.
  29. Hämmerle CHF, Tarnow D. The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. J Periodontol. 2018;89:S291–303.
  30. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89:S313–8.
  31. Spray JR, Black CG, Morris HF, Ochi S. The Influence of Bone Thickness on Facial Marginal Bone Response : Stage 1 Placement Through Stage 2 Uncovering. 2000;119–28.
  32. Mallya SM, Lam EWN, Board A, Radiology M, Chapman K, Science C, et al. White and Pharoah’s Oral Radiology Principles and Interpretation. Elsevier Inc., 2019. 672p.
  33. Blackwell C. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. 2003;14–8.
  34. Fakhravar, B., Khocht, A., Jefferies, S. R., & Suzuki, J. B. Probing and Scaling Instrumentation on Implant Abutment Surfaces. Implant Dentistry. 2012;21(4):311–6.
  35. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang C-Y, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant

- diseases Bacterial elimination using conventional methods in periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2009;51:109–40.
36. Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Yukna RA, Takasaki AA, et al. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):217–69.
37. Gopinath V, Ramakrishnan T, Emmadi P, Ambalavanan N, Mammen B, Vijayalakshmi. Effect of a controlled release device containing minocycline microspheres on the treatment of chronic periodontitis: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2009;13:79-84
38. Khoury F, Buchmann R. Surgical Therapy of Peri-Implant Disease : A 3-Year Follow-Up Study of Cases. *J Periodontol*. 2001;72(11):1498–508.
39. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):316–32.
40. Froum SJ, Dagba AS, Shi Y, Perez-Asenjo A, Rosen PS, Wang WCW. Successful surgical protocols in the treatment of peri-implantitis: A narrative review of the literature. *Implant Dent*. 2016;25(3):416–26.
41. Parma-Benfenati S, Roncati M, Tinti C. Treatment of Peri-implantitis: Surgical Therapeutic Approaches Based on Peri-implantitis Defects. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2013;33(5):627–33.
42. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: Radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(2):179–87.
43. Wolf HF, Rateitschak-Pluss M, Rateitschak KH. *Parodontologija*. 3.hrv izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009. 536p.
44. Hürzeler, M. B., Quiñones, C. R., Hutmacher, D., & Schüpbach, P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clinical oral implants research*. 1997;8(4):323-31.
45. Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, et al. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads: An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac*

- Surg. 1998;27(4):315–20.
46. Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Östgren A. Enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol.* 1997;24:705–14.
  47. Lyngstadaas SP, Wohlfahrt JC, Brookes SJ, Paine ML, Snead ML, Reseland JE. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthod Craniofacial Res.* 2009;12(3):243–53.
  48. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016;43(8):668–83.
  49. Zhang X, Ramirez BE, Liao X, Diekwisch TGH. Amelogenin supramolecular assembly in nanospheres defined by a complex Helix-Coil-PPII helix 3D-Structure. *PLoS One.* 2011;6(10).
  50. Moradian-Oldak J. Amelogenins: Assembly, processing and control of crystal morphology. *Matrix Biol.* 2001;20(5–6):293–305.
  51. Gibson CW. The amelogenin “enamel proteins” and cells in the periodontium. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2008;18(4):345–60.
  52. Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: A review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):87–105.
  53. Hall, J. E.. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Elsevier Health Sciences. 2010.
  54. Galli C, Macaluso GM, Guizzardi S, Vescovini R, Passeri M, Passeri G. Osteoprotegerin and Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand Modulation by Enamel Matrix Derivative in Human Alveolar Osteoblasts. *J Periodontol.* 2006;77(7):1223–8.
  55. Mirastschuski U, Konrad D, Lundberg E, Lyngstadaas SP, Jorgensen LN, Ågren MS. Effects of a topical enamel matrix derivative on skin wound healing. *Wound Repair Regen.* 2004;12(1):100–8.
  56. Romanelli M, Kaha E, Stege H, Wnorowski JW, Vowden P, Majamaa H, et al. Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers: follow-up data. *J Wound Care.* 2008;17(1).

57. Romanelli M, Dini V, Vowden P, Ågren MS. Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: Experimental and clinical evidence. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):263–72.
58. 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*. 2019;46(2):231–40.
59. Graziani F, Peric M, Marhl U, Petrini M, Bettini L, Tonetti M, et al. Local application of enamel matrix derivative prevents acute systemic inflammation after periodontal regenerative surgery: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(6):747-55.
60. Franke Stenport V, Johansson CB. Enamel matrix derivative and titanium implants. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):359–63.
61. Shimizu-Ishiura M, Tanaka S, Lee WS, Debari K, Sasaki T. Effects of enamel matrix derivative to titanium implantation in rat femurs. *J Biomed Mater Res*. 2002;60(2):269–76.
62. Kashfimehr A, Pourabbas R, Faramarzi M, Zarandi A, Moradi A, Tenenbaum HC, et al. Effects of enamel matrix derivative on non-surgical management of peri-implant mucositis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2379–88.
63. Isehede C, Svenson B, Lundberg P, Holmlund A. Surgical treatment of peri-implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3- and 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2018;45(6):744–53.
64. Mercado F, Hamlet S, Ivanovski S. Regenerative surgical therapy for peri-implantitis using deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen, enamel matrix derivative and Doxycycline—A prospective 3-year cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(6):583–91.
65. Froum S, Froum S, Rosen P. A Regenerative Approach to the Successful Treatment of Peri-implantitis: A Consecutive Series of 170 Implants in 100 Patients with 2- to 10-Year Follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015;35(6):857–63.
66. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaitė A, Schwarz F, Koo KT, Sculean A, et al.

- Surgical treatment of peri-implantitis – Consensus report of working group 4. *Int Dent J.* 2019;69(S2):18–22.
67. Periodontol C. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J clini.* 1997;669–77.
68. Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Mellonig JT, Jones A. The Effect of Enamel Matrix Proteins on Periodontal Regeneration as Determined by Histological Analyses. 2003;(July):1043–55.
69. Journal TI, Dentistry R. Comparative Study of Enamel Matrix Derivative with or without GTR in the Treatment of Class II Furcation Lesions in Dogs. 2004;
70. Sallum EA, Pimentel SP, Saldanha JB, Nogueira-filho GR, Casati MZ, Jr FHN, et al. Enamel Matrix Derivative and Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Dehiscence-Type Defects : A Histomorphometric Study in Dogs. 2004;(October):1357–63.
71. Fletcher P, Constantinides C. CASE REPORT Resolution of a Peri-Implantitis Defect Using Sterile Saline for Implant Surface Detoxification : A Case Report With Clinical Re-Entry. 2015;5(4):235–41.
72. Rozenfeld H, Iacono VJ. Treatment of Cement-Associated Peri-Implantitis Using Tetracycline and Enamel Matrix Derivative: A Case Report. *Clin Adv Periodontics.* 2015;5(1):49–54.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Nino Penava rođen je 4. siječnja 1996. godine u Đakovu gdje završava Osnovnu školu Vladimira Nazora i Opću gimnaziju Antuna Gustava Matoša. Upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Tijekom studija bio je dvije godine demonstrant na Katedri za fiziologiju.