

# Učinci resveratrola na parodontološke i periimplantatne bolesti

---

Luketić, Hana Lira

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:127:987582>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-07**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Hana Lira Luketić

**UČINCI RESVERATROLA NA  
PARODONTOLOŠKE I PERIIMPLANTATNE  
BOLESTI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren u Zavodu za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.  
Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Domagoj Vražić, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Lektor hrvatskog jezika: Andrea Orehovec, mag. educ. philol. croat.

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

Sastav Povjerenstva za ocjenu diplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

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

Rad sadrži: 33 stranice

0 tablica

0 slika

Rad je vlastito autorsko djelo, 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 poslijediplomskog specijalističkog 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.

Želim zahvaliti svojem mentoru izv.prof.dr.sc. Domagoju Vražiću na sugestijama i velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji koja me podržavala i bila uz mene tijekom cijelog studiranja.

Puno hvala mojim prijateljima i kolegama, a posebno grupi 6G koja mi je neizmjereno uljepšala zadnje 2 godine studiranja i učinila svaki dan lakšim i ispunjenijim.

Hvala mojim divnim prijateljicama i kolegicama Luciji i Sari na neizmjerenoj podršci i beskrajnim razgovorima uz koje je sve bilo lakše. Veliko hvala prijateljici Lani na pomoći i podršci u zadnjim danima pisanja ovog diplomskog rada, te mojoj Clari iz Madrida na svakodnevnom ohrabrivanju i potpori.

Hvala dr. Adnanu Šabuliću na mentorstvu zadnje 4 godine provedene u njegovoj ordinaciji, a ponajviše hvala na prijateljstvu.

Naposljetku hvala mom dečku Ramanu koji me iz dana u dan inspirira da se razvijam profesionalno i osobno.

## Sažetak

### UČINCI RESVERATROLA NA PARODONTOLOŠKE I PERIIMPLANTATNE BOLESTI

Parodontološke su bolesti kronične upalne bolesti multifaktorijalne etiologije čiji se razvitak i napredak povezuje s gram-negativnim anaerobnim bakterijama poput *Porphyromonas gingivalis* i fakultativnim anaerobima, postojanjem biofilma, odgovorom domaćina te genetskom podlogom i navikama pojedinca. Bitnu ulogu u odgovoru domaćina na kolonizaciju bakterija u subgingivalnom biofilmu imaju polimorfonuklearni neutrofil koji otpuštaju slobodne kisikove radikale kao jedan od obrambenih mehanizama. Slobodni kisikovi radikali, odnosno reaktivne vrste kisika, u malim količinama stimuliraju rast fibroblasta i epitelnih stanica, ali u prekomjernoj količini mogu potaknuti stanice makrofaga na sintezu i lučenje proupalnih citokina i hidrolitičkih enzima što dovodi do destrukcije mekih i tvrdih tkiva. Liječenje parodontoloških i periimplantatnih bolesti provodi se nekirurškom parodontološkom terapijom, ali se istražuju i dodatne metode za poboljšavanje ishoda terapije. Resveratrol je polifenol koji se nalazi u pojedinim biljkama i voću, a istražuje se zbog svojih antioksidativnih, imunomodulatornih i antimikrobnih učinaka te zbog učinka na modulaciju kosti.

*In vitro* istraživanja na stanicama parodontnog ligamenta ukazuju na pozitivan učinak resveratrola na oksidativan stres te pozitivan učinak na diferencijaciju stanica parodontnog ligamenta povećanjem ekspresije enzima SIRT-1. Uočeni su i pozitivni učinci na diferencijaciju osteoblasta u stanicama koštane srži te je ustanovljena inhibicija proteina RANKL. Na životinjskom modelu parodontitisa uzrokovanog ligaturama uočen je pozitivan učinak resveratrola na gubitak kosti i na ekspresiju upalnih citokina. Klinička istraživanja na ljudima su malobrojna, provedena na malom uzorku pacijenata, a trajanje je istraživanja relativno kratko. U provedenim istraživanjima gubitak pričvrstka pokazuje značajnu razliku kod pacijenta u terapiji s resveratrolom ili da nema razlike u usporedbi s kontrolnom grupom. Ekspresija upalnih citokina je nešto manja od kontrolne skupine, ali ne i statistički značajna, no ima naznaka da resveratrol može biti djelotvoran u kontroli akumulacije dentalnog biofilma bakterija.

**Ključne riječi:** parodontološke bolesti, resveratrol, polifenol, *P. gingivalis*, antioksidans, oksidativni stres, SIRT-1, RANK-L, gubitak pričvrstka

## Summary

### EFFECTS OF RESVERATROL ON PERIODONTAL AND PERI-IMPLANT DISEASES

Periodontal diseases are chronic inflammatory diseases of multifactorial etiology, the development and progression of which are associated with gram-negative anaerobic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* and facultative anaerobes, the existence of biofilm, the host's response, and the genetic background and habits of the individual. An essential role in the host's response to bacterial colonization in the subgingival biofilm is played by polymorphonuclear neutrophils, which release free oxygen radicals as one of their defense mechanisms. Free oxygen radicals, i.e., reactive oxygen species, in small quantities stimulate the growth of fibroblasts and epithelial cells, while in excessive quantities they can stimulate macrophage cells to synthesize and secrete pro-inflammatory cytokines and hydrolytic enzymes, which lead to the destruction of soft and hard tissues. Treatment of periodontal and peri-implant diseases is carried out with the initial periodontal therapy, although, additional methods are being investigated to improve the outcome of the therapy. Resveratrol is a polyphenol found in particular plants and fruits, and is being investigated for its antioxidant, immunomodulatory and antimicrobial effects, as well as for its effect on bone modulation. *In vitro* studies on periodontal ligament cells indicate a positive effect of resveratrol on oxidative stress and a positive effect on the differentiation of periodontal ligament cells by increasing the expression of the SIRT-1 enzyme. Moreover, positive effects were observed on the differentiation of osteoblasts in bone marrow cells, and inhibition of the RANKL protein was established. In an animal model of periodontitis caused by ligatures, a positive effect of resveratrol on bone loss and on the expression of inflammatory cytokines was observed. Clinical human trials are scarce, conducted on a small sample of patients, and the duration of the research is relatively short. The conducted research has shown that the clinical attachment loss presents significant difference in patients on resveratrol therapy or no difference compared to the control group. The expression of inflammatory cytokines was slightly lower than the one in the control group, although not statistically significant, whereas there are indications that resveratrol can be effective in controlling the accumulation of the dental biofilm bacteria.

**Keywords:** periodontal diseases, resveratrol, polyphenol, *P. gingivalis*, antioxidant, oxidative stress, SIRT-1, RANK-L, attachment loss

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. POGLAVLJA .....	4
2.1. Parodontološke bolesti.....	5
2.2. Periimplantatne bolesti .....	7
2.3. Terapija parodontoloških i periimplantatnih bolesti.....	8
2.4. Polifenoli .....	9
2.5. Resveratrol.....	10
2.5.1. Učinak na imunološki odgovor .....	10
2.5.2. Učinak na modulaciju kosti .....	12
2.5.3. Antimikrobni učinak .....	13
2.5.4. Antioksidativni učinak .....	14
3. RASPRAVA .....	16
4. ZAKLJUČAK .....	21
5. LITERATURA .....	23
6. ŽIVOTOPIS .....	32

## Popis skraćenica

8-OhdG – 8-Oxo-2'-deoksigvanozin  
AMPK – protein kinaza aktivirana adenzin monofosfatom  
BMP2 – koštani morfogenetski protein 2  
CAL – *clinical attachment loss*, gubitak pričvrstka  
CIST - kumulativna interseptivna potporna terapija  
Colla1 gen – alfa-1 tip 1 kolagen gen  
COX-2 – ciklooksigenaza 2  
CU – kurkumin  
CYP450 – citokrom P450  
DNA – deoksiribonukleinska kiselina  
GCF TAOC – ukupni antioksidativni kapacitet sulkusne tekućine  
IL-1 $\beta$  – interleukin 1 beta  
IL-4 – interleukin 4  
IL-6 – interleukin 6  
IL-8 – interleukin 8  
IL-17 – interleukin 17  
Lipo-RSV – liposomalni resveratrol  
LPS - lipopolisaharid  
MMP-2 – matriksna metaloproteinaza 2  
MMP-8 – matriksna metaloproteinaza 8  
MMP-9 – matriksna metaloproteinaza 9  
mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina  
NADPH – protonirani nikotin adenin dinukleotid fosfat  
NF- $\kappa$ B – čimbenik kapa B  
NOX – oksidaze protoniranog nikotin adenin dinukleotid fosfata  
Nrf-2 – nuklearni faktor 2  
*P. gingivalis* - *Porphyromonas gingivalis*  
PMN – polimorfonuklearni neutrofili  
RANKL – receptorski aktivator za nuklearni faktor  $\kappa$ B ligand  
ROS – reaktivne vrste kisika  
RSV – resveratrol  
RUNX2 – runtu srodan transkripcijski faktor 2



SIRT-1 – sirtuin 1

SOD – superoksid dismutaza

SPARC gen – gen za osteonektin

TAOC – ukupni antioksidativni kapacitet

TNF- $\alpha$  – tumorski faktor nekroze

TLR4 – receptor 4 sličan Toll-u



Neka od novijih istraživanja vrlo poznatih kroničnih upalnih stanja kao što su dijabetes tipa 2, ateroskleroza, reumatoidni artritis, karcinom, kronična opstruktivna plućna bolest te parodontološke bolesti ukazuju na moguću patogenezu istih posredovanu reaktivnim vrstama kisika i razvijanjem oksidativnog stresa stanica (1). Uznapredovali parodontitis pogađa 10-15% ljudske populacije i nosi sa sobom razne fizičke i psihološke posljedice (2), a klinički gledano dovodi do destrukcije mekih i tvrdih potpornih tkiva zubi, pojave subgingivalnih džepova, krvarenja gingive i gubitka zubi (3). Smatra se da su takozvane parodontopatogene bakterije nužne za nastanak određenih parodontoloških bolesti, ali ne i same po sebi dovoljne da bi došlo do razvoja istih (4). Uz prisutnost parodontopatogenih bakterija ulogu u razvoju parodontoloških bolesti imaju i nastanak biofilma uslijed neodgovarajuće mehaničkog uklanjanja bakterijskog biofilma te promijenjeni odgovor domaćina na isti (1).

Periimplantatne bolesti javljaju se nakon implantacije dentalnog implantata, a uključuju periimplantni mukozitis i periimplantitis. Periimplantni mukozitis karakteriziran je krvarenjem gingive prilikom sondiranja te vidljivim znakovima upale. Postoje snažni dokazi da je periimplantni mukozitis uzrokovan dentalnim plakom, ali se malo zna o periimplantnom mukozitisu neuzrokovanim dentalnim plakom (5). Periimplantitis je patološko stanje povezano s dentalnim plakom koje zahvaća područje mekih i tvrdih tkiva oko dentalnog implantata, a karakterizirano je upalom u periimplantatnoj mukozi i progresivnim gubitkom potporne kosti. Smatra se da periimplantni mukozitis prethodi periimplantitisu, a periimplantitis je povezan s neodgovarajućim uklanjanjem dentalnog plaka i sa pacijentima koji imaju uznapredovali parodontitis u stomatološkoj anamnezi. Nastanak se periimplantitisa može javiti vrlo brzo nakon implantacije, a gubitak potporne kosti se može utvrditi klasičnim radiografskim metodama. Izostanak liječenja periimplantitisa čini se da dovodi do ubrzanog napretka bolesti te posljedično, gubitka dentalnog implantata (6).

U parodontološkim i periimplantatnim bolestima dolazi do infiltracije upalnim stanicama kao što su T-limfociti, makrofazi te polimorfonuklearni neutrofili koji su najzastupljeniji u upalnom infiltratu. Posredovanjem polimorfonuklearnih neutrofila dolazi do otpuštanja proteaza i reaktivnih vrsta kisika kao pokušaj obrane od parodontopatogena, ali u prekomjernoj količini uzrokuju destrukciju mekih tkiva potpornog aparata zuba ili dentalnog implantata te resorpciju pripadajuće kosti aktivacijom osteoklasta (7). Osim aktivacije osteoklasta bitnu ulogu u resorpciji kosti imaju i proupalni citokini i hidrolitički enzimi koji se otpuštaju u aktivnom parodontitisu (8). Razvojem tehnologija i sticanjem novih znanja počeli su se istraživati novi načini liječenja odnosno zaustavljanja napretka parodontoloških i periimplantatnih bolesti (1). Jedan od njih je i suplementiranje tvarima antiupalnog i antioksidativnog djelovanja uz

nekiruršku parodontološku terapiju ne bi li se izbjegli kirurški zahvati liječenja parodontnih džepova, modulirao imunološki odgovor pacijenta te inhibirao rast i proliferacija mikroorganizama (9). Polifenoli su organske komponente zastupljene u biljkama i fokus su mnogih istraživanja proteklih godina. Dosadašnja istraživanja pokazuju da konzumacija polifenola može imati ključnu ulogu u održavanju zdravlja kroz regulaciju metabolizma, težine, kroničnih bolesti i proliferacije stanica. Prepoznato je više od 8 000 polifenola, ali se njihove pojedinačne karakteristike te kratkotrajni i dugotrajni učinci na zdravlje još istražuju. Istraživanja na životinjama i ljudima te epidemiološka istraživanja ukazuju na postojanje antioksidativnih i antiupalnih učinaka nekih od polifenola te da mogu imati preventivni i/ili terapijski učinak na kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, zloćudne tumore i pretilost (10). Neki od tih polifenola su kvercetin, kurkumin i resveratrol te su upravo zbog svog antiupalnog i antioksidativnog učinka prepoznati kao obećavajući bioaktivni mikronutrijenti u liječenju parodontoloških i periimplantatnih bolesti. Smatra se da njihov fenolni prsten može imati bitnu ulogu u modulaciji upalnog odgovora i diferenciji stanica aktivacijom određenih bioloških puteva (9).

Svrha ovog diplomskog rada je ustanoviti potencijalne učinke suplementacije resveratrola na prevenciju razvitka i kontrolu parodontoloških i periimplantatnih bolesti uz incijalnu parodontološku terapiju kao zlatnog standarda liječenja navedenih bolesti.



## 2.1. Parodontološke bolesti

Parodontološke su bolesti definirane kao kronične upalne bolesti povezane s određenim bakterijama (gram negativni anaerobi, fakultativni anaerobi) koja dovodi do gubitka potpornih struktura zubi kao što su alveolarna kost i vezivno tkivo. Napredak i razvoj ovih destruktivnih bolesti ovisi o nepredvidivom odgovoru domaćina na nakupljanje subgingivnog plaka. Formiranje plaka omogućava rast anaerobnih bakterija što dovodi do mobilizacije i aktivacije vrste leukocita, neutrofila (11). Druga definicija parodontoloških bolesti opisuje ih kao imunopatološke bolesti parodonta povezane s upalom te progresivnom destrukcijom potpornih tkiva zubi (12).

S destrukcijom potpornih tkiva zubi i resorpcijom kosti povezuje se postojanje kisikovih radikala ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^\bullet$ ) i njihovi razni mehanizmi djelovanja. Primjerice povećanje omjera RANKL/osteoprogenina posredovano kisikovim radikalima dovodi do poremećaja homeostaze između formiranja kosti i resorpcije kosti, što potom dovodi do gubitka koštanog tkiva koje je karakteristično uznapređovalom parodontitisu (13–15).

Uz narušavanje ravnoteže RANKL/osteoprogenina, povećanje količine RANKL mRNA dovodi i do povećane diferencijacije prekursora stanica makrofaga i monocita u osteoklaste. Gubitak koštanog tkiva posredovano narušenim omjerom RANKL/osteoprogenina može se vidjeti i kod raznih drugih kroničnih upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis, osteoporoza i drugi (16). Smatra se da polimorfonuklearni neutrofilni proizvode reaktivne kisikove radikale kao obrambeni odgovor na kolonizaciju mikroorganizama koji onda mogu potaknuti makrofage na sintezu i lučenje proupalnih citokina i hidrolitičkih enzima (17,18). Dok u malim količinama ovi slobodni radikali stimuliraju rast fibroblasta i epitelnih stanica, u velikim količinama mogu uzrokovati destrukciju tkiva, a pojačano otpuštanje radikala često se povezuje s hiperaktiviranim fenotipom neutrofila (17,19).

Dodatni faktori koji pridonose gubitku koštanog tkiva su i smanjena količina kolagena kojeg proizvode fibroblasti u stanju oksidativnog stresa posredovanog kisikovim radikalima te povećano otpuštanje matriksnih metaloproteinaza u mjestu upale za vrijeme imunološkog odgovora (20). Otpuštanjem povećane količine matriksnih metaloproteinaza dolazi do narušavanja ravnoteže između matriksnih metaloproteinaza i njihovih endogenih inhibitora (tkivni inhibitori matriksnih metaloproteinaza). Združenim učinkom, ova kaskada događaja dovodi do kontinuirane degradacije mineralnih i organskih komponenti tkiva što je karakteristično za kronične upalne bolesti (21).

Gubitak koštanog tkiva pripisuje se i utjecaju proupalnih citokina kao što su IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  koji indukcijom RANKL-a mogu dovesti do stimulacije aktivnosti osteoklasta te stanične smrti osteoblasta (15,21). Neki autori spominju pojačano otpuštanje i citokina IL-8 uz IL-6 i TNF- $\alpha$  iz hipeaktiviranih perifernih polimorfonuklearnih neutrofila kod pacijenata s parodontitisom te da se čak i nakon nekiruske parodontološke terapije ne smanjuje značajno njihova aktivnost (22). Bakterija koja se često dovodi u svezu s parodontološkim i periimplantatnim bolestima je gram negativna bakterija *Porphyromonas gingivalis* čiji lipopolisaharid kao glavna komponenta vanjske membrane potiče proizvodnju već spomenutih citokina, IL-8 i TNF- $\alpha$ , koji uzrokuju lokalnu upalu, međutim samo postojanje gram negativne bakterije *Porphyromonas gingivalis* nije dovoljno za razvitak parodontoloških bolesti (23). Zanimljivo je napomenuti da je kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 pronađena veća količina citokina (IL-8 i TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) otpuštenih iz nestimuliranih perifernih neutrofila iz krvi u uspoređi sa zdravom kontrolnom skupinom, što bi upućivalo na povećanu podložnost dijabetičara kolonizaciji mikroorganizama pa samim time i na povećanu podložnost oboljenju od parodontoloških bolesti i razvoju težih oblika (19). Ovi rezultati potencijalno ukazuju na postojanje određene genetske podloge za pojedine pacijente za stvaranje disregulirane polimorfonuklearne fenotipe (19).

Organizam ima obrambene mehanizme za obranu od kisikovih radikala, a to su antioksidativni enzimi poput superoksid dismutaze, katalaze i glutation peroksidaze koje se otpuštaju u usnu šupljinu kako bi se ostvario uobičajeni oksidativni status te kako bi se spriječila destrukcija tkiva (24). Uz enzimatske antioksidanse održavanju optimalnog redoks stanja doprinose i endogeni albumin te mokraćna kiselina (25). Prilikom analiziranja salivarnih markera oksidativnog stresa kod pacijenata s parodontitisom Bañasová i suradnici otkrili su tendenciju smanjenju integriteta DNA i značajno smanjeni antioksidativni status (54% smanjenje) u skupini oboljelih od parodontitisa u odnosu na antioksidativni status parodontološki zdrave kontrolne skupine (26). Kada su pak mjerene razine antioksidansa glutation peroksidaze, albumina te mokraćne kiseline, kao i ukupni antioksidativni kapacitet prije i poslije nekiruske parodontološke terapije, zaključeno je da konvencionalna terapija parodontoloških bolesti ima pozitivan učinak na razine mjerenih antioksidativni markera u uspoređbi s razinama antioksidativnih markera izmjerenih prije nekiruske parodontološke terapije (27,28).

U istraživanju iz 2007 (29). mjerene su razine ukupnog antioksidativnog kapaciteta sulkusne tekućine (GCF TAOC) i ukupnog antioksidativnog kapaciteta (TAOC) plazme između dvije eksperimentalne skupine parodontološki kompromitiranih pacijenata i dvije kontrolne skupine, prije i nakon nekiruske terapije eksperimentalnih skupina.

Utvrđeno je da je GCF TAOC u eksperimentalnim skupinama bio statistički značajno manji od onog izmjerenog u kontrolnim skupinama te da je nakon terapije značajno porastao i približio se vrijednostima GCF TAOC-a kontrolnih skupina. Za razliku od GCF TAOC-a, razine TAOC plazme nisu se značajno razlikovale između eksperimentalnih skupina prije i nakon terapije te kontrolnih skupina (29).

## 2.2. Periimplantatne bolesti

Jedan od najvećih izazova za ostvarivanje uspješne terapije dentalnim implantatima je oseointegracija koja može izostati zbog kolonizacije bakterijama koje promoviraju infekciju i upalni odgovor organizma. (4) Dva stanja koja se mogu pojaviti oko periimplantatnog tkiva su periimplantni mukozitis i periimplantitis. Periimplantni mukozitis opisuje pojavu upalnih reakcija i krvarenja u mukozi koja okružuje implantat, dok se pojam periimplantitis veže uz lokalnu upalu i gubitak potporne kosti oko dentalnog implantata (4). Smatra se da periimplantitisu prethodi periimplantni mukozitis dok postojanje mukozitisa ne mora napredovati u periimplantitis (5). Kao i kod parodontoloških bolesti primarni faktor ključan za razvitak periimplantatnih bolesti je dentalni plak, uz ostale faktore poput genetskih i epigenetskih faktora, sistemskog zdravlja i navika (30). Većina periimplantatnih i parodontoloških bolesti karakterizirana je postojanjem gram-negativnih anaerobnih bakterija u zahvaćenim područjima, no čini se da je raznolikost bakterija veća kod periimplantatnih bolesti (31). Kao i kod parodontoloških bolesti, područje zahvaćeno periimplantitisom obiluje upalnim stanicama, B-limfocitima i plazma stanicama, a za razliku od parodontoloških bolesti ne postoji protektivni sloj tkiva između kosti i implantata (kao kod kosti i zuba). Histološki su periimplantatne lezije pokazale veću količinu krvnih žila i upalnog infiltrata od parodontnih lezija (32). Tkivo oko periimplantatnih lezija pokazalo je i 97% veću količinu matriksnih metaloproteinaza kao što je MMP-8, za razliku od zdravog gingivnog tkiva, dok je kod parodontoloških bolesti taj postotak 78% (33). Čini se da je i progresija bolesti kod periimplantatnih bolesti brža nego u parodontoloških bolesti te da dovodi do bržeg i opsežnijeg gubitka kosti što može biti posljedica raznolikosti mikroorganizama na mjestu periimplantitisa, kompromitiranog odgovora domaćina i odsutnosti parodontnog ligamenta (34).



### 2.3. Terapija parodontoloških i periimplantatnih bolesti

Mehaničko uklanjanje dentalnog biofilma i kalkulusa struganjem i poliranjem korijenova smatra se zlatnim standardom terapije parodontoloških i periimplantatnih bolesti (35).

Dok se gingivitis uzrokovan dentalnim biofilmom može liječiti poboljšanjem oralne higijene i supragingivnim uklanjanjem tvrdih i mekih naslaga, nekirurška parodontološka terapija koja uključuje struganje i poliranje korijenova je indicirana kod parodontoloških bolesti koje prati stvaranje parodontalnih džepova. Liječenje parodontoloških bolesti odvija se u nekoliko faza, F0 faza ili sistemska faza opisuje uzimanje anamneze i dijagnostiku bolesti te liječenje hitnih parodontnih stanja poput parodontalnog apscesa te akutnog nekrotizirajućeg ulceroznog gingivitisa/parodontitisa. Sljedeća je faza F1 faza koja opisuje nekiruršku, odnosno, inicijalnu fazu liječenja koja obuhvaća uklanjanje supragingivnog i subgingivnog biofilma i tvrdih naslaga. Nakon inicijalne faze liječenja nastupa re-evaluacija uspjeha provedene terapije te se obično provodi 6-8 tjedana od završetka nekirurške parodontološke terapije. U nekim slučajevima potrebno je sprovesti i F2 fazu liječenja, odnosno, kirurškim zahvatima tretirati nastale defekte mekih i tvrdih tkiva. Posljednja je F3 faza (*recall*) odnosno potporna parodontološka terapija čija je svrha održavanje novopostignutog stanja parodonta i motivacija pacijenta u održavanju oralne higijene (36–38).

Antimikrobna sredstva poput klorheksidina i antibiotika koriste se kao dodatak nekirurškoj parodontološkoj terapiji i kirurškim postupcima u parodontologiji. Najčešće korišteni sistemski antibiotici uključuju amoksisilin i metronidazol, a često se administriraju i profilaktički kod invazivnih parodontoloških zahvata i rizičnih skupina pacijenata. Generalni je problem korištenja antibiotika pojava antibiotske rezistencije te se i u parodontologiji viđa povećana antimikrobna rezistencija patogena posljednjih godina (39). Isto tako, jedinstveni parodontni milje i formacija biofilma čini prisutne patogene slabije slabije reaktivnim na utjecaj antibiotika zbog čega se administriraju nakon uklanjanja mekih i tvrdih naslaga (40).

Terapija periimplantatnih bolesti temelji se na CIST protokolu, a uključuje mehaničko uklanjanje biofilma s površine implantata plastičnim kiretama ili kiretama od ugljičnih vlakana te gunicama ili pjeskarom (41). Kod dubina sondiranja većih od 4-5mm koriste se i povidon jodid, 3%-tni vodikov peroksid, te 0,2% klorheksidin diglukonat, antibiotici amoksisilin i metronidazol kao i kod parodontoloških bolesti te regenerativni i resektivni kirurški postupci nakon smanjenja upale periimplantitisom zahvaćenog područja.

## 2.4. Polifenoli

Polifenoli su prirodni spojevi koji se nalaze u voću, povrću i žitaricama. Ove su molekule sekundarni metaboliti biljaka i imaju ulogu obrane biljaka od ultraljubičastog zračenja i napada patogena, a mogu pridonijeti boji i gorčini biljke ili plodova. Istraživanja su pokazala da su polifenoli vrlo dobri antioksidansi i da mogu neutralizirati destruktivni učinak kisikovih i dušikovih radikala proizvedenih kao nusprodukt metaboličkih procesa u ljudskom organizmu (42). Osim antioksidativnog učinka nedavna su istraživanja pokazala i mnoge druge potencijalne pozitivne učinke na ljudski organizam kao što su protuupalni, antibakterijski, antifungalni i antivirotički, ali i antitrombotički, te pozitivni učinak na dijabetes, kardiovaskularne bolesti, stanice karcinoma te neurodegenerativne bolesti i bolesti s tipičnom resorpcijom koštanog tkiva gdje pokazuju modulacijski učinak na stvaranje i resorpciju kosti (43).

Zanimljivo je istraživanje iz 2020. godine (9). gdje je promatran učinak polifenola na osteogenetsku diferencijaciju ljudskih stanica koštane srži. Supstrat polifenola dobiven je iz komine grožđa (ostatak groždane mase prilikom proizvodnje vina) dviju vrsta grožđa, *Arneis* i *Croatina*. Kromatografijom identificirani polifenoli u uzorcima bili su kvercetin, rutin, galna kiselina, kafeinska kiselina, p-kumarinska kiselina te malvidin-3-glukozid (*Croatina*).

Nakon 7 dana od kultivacije oba su supstrata polifenola pokazala osteoinduktivan učinak na ekspresiju gena BMP2 i RUNX2 (posebice *Arneis*) te Col1a1 gena i SPARC gena (sudjeluju u stvaranju ekstracelularnog matriksa u početnim fazama formacije kosti). Uzorci tretirani polifenolima pokazali su niže koncentracije gena povezanih s mineralizacijom kosti (alkalna fosfataza i osteokalcin) u usporedbi s uzorkom stanica u osteogenskom mediju (9).

Oba su supstrata polifenola pokazala su i značajno smanjenje omjera RANKL/osteoprogenina za razliku od stanica koje nisu bili ničime tretirane (bazalni medij) te stanica u osteogenskom mediju (9).

Polifenoli se dijele na dvije skupine s obzirom na broj atoma ugljika, flavonoide i neflavonoide. Neki od poznatijih predstavnika flavonoida su kurkumin i kvercetin, dok se od neflavonoida ističu resveratrol i njegovi potencijalni pozitivni učinci na ljudski organizam.

Kurkumin je glavna polifenolska komponenta kurkume, praha dobivenog iz rizoma biljke *Curcuma longa* iz porodice đumbirovki (*Zingiberaceae*) (44) te je tema mnogih istraživanja proteklih godina (43). Neka *in vitro* istraživanja pokazala su da kurkumin također inducira diferencijaciju mezenhimalnih stanica koštane srži u osteoblaste (45) sprječavanjem stanične smrti, regulacijom oksidativnog stresa i inhibicijom osteogenetske diferencijacije inducirane

vodikovim peroksidom, ali i da inhibira osteoklastogenezu (46).

Jedan od potencijalnih učinaka kurkumina koji se najviše istražuje definitivno je ono anti-karcinogeno s obzirom na učinak koji ima na razne signalne putove povezane s razvojem više vrsta karcinoma (47).

Kvercetin je flavonol koji se prirodno pojavljuje u voću i povrću kao što su jabuke, grožđe, luk i rajčice. Zanimljiv je zbog svojih učinaka na metabolizam kosti (48), ali i antioksidativnih i antiupalnih svojstava te se istražuje njegova biodostupnost i učinci na imunološki sustav (49). Nedavno istraživanje koje su proveli Manuel Gomez-Florit i suradnici pokazuje kako je oblaganje titanske površine dentalnih implantata fenolom kvercetinom poboljšalo oseointegraciju zbog njegovih antioksidativnih, antiupalnih i antimikrobnih svojstava. Promatranjem adhezije bakterija i adhezije gingivalnih fibroblasta na titanske površine prekrivene nanočesticama kvercetina uočeno je da je adhezija bakterija manja, a ona gingivalnih fibroblasta veća nego u titanskim površinama koje nisu bile obložene kvercetinom (50).

## **2.5. Resveratrol**

Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroksistilben) je polifenolski fitoaleksin koji se prirodno pojavljuje u crvenom voću poput malina, fermentiranom grožđu, šljivama, orašastim plodovima, crvenom vinu, borovnicama i biljkama kao što je *Polygonum cuspidatum* (51). Istražuju se njegovi farmakološki učinci kao što su antioksidativno djelovanje, protuupalno i antimikrobno djelovanje, antikarcinogeno djelovanje, kardioprotektivno te vazoprotektivno djelovanje (52,53).

### **2.5.1. Učinak na imunološki odgovor**

U istraživanju iz 2013. godine (54) na modelu štakora i parodontitisa induciranog ligaturom jednog molara resveratrol je bio administriran kroz 30 dana i izmjerene su vrijednosti citokina IL-4, IL-1 $\beta$  te IL-17 u mekom tkivu gdje su bile postavljene ligature. Izmjerene količine IL-4 i IL-1 $\beta$  nisu se značajno razlikovale od onih izmjerenih u kontrolnoj skupini, ali izmjerena količina IL-17 u skupini liječenoj resveratrolom bila je značajno manja od one u kontrolnoj skupini (54). Istraživanje iz 2014. godine (55) provedeno na modelu štakora i parodontitisa uzrokovanog ligaturom molara te administracija resveratrola (melinjo biljka, vodena otopina

administrirana oralno) pokazali su smanjenu ekspresiju upalnih citokina IL-1 $\beta$ , IL-6, i TNF- $\alpha$  u usporedbi sa skupinom neliječenom resveratrolom. Mjerenjem količine istih citokina u serumu (56) samo je TNF- $\alpha$  bio značajno manji u skupini liječenoj resveratrolom za razliku od skupine s neliječenim parodontitisom. Slično istraživanje provedeno je na dijabetičnim miševima i modelu parodontitisa dobivenog primjenom ligature i administracijom *P. gingivalisa* te primjenom resveratrola, a uočeno je smanjenje razina IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i TLR4 u usporedbi s kontrolnom skupinom (56).

U drugom je pak istraživanju (57) kod ljudskih stanica parodontalnog ligamenta stimuliranih lipopolisaharidom *P. gingivalisa* i tretirane resveratrolom (subkutano) izmjerena znatno manja količina COX-2, MMP-2, MMP-9 i TLR4 za razliku od one izmjerene kod stanica tretiranih samo lipopolisaharidom *P. gingivalisa*. U parodontnom ligamentu štakora nakon terapije resveratrolom izmjerene su smanjene količine COX-2, MMP-2, MMP-9 (57).

U istraživanju slično onome iz 2013. godine promatran je i potencijalni aditivni učinak kurkumina i resveratrola na ekspresiju citokina u gingivnom tkivu liječenih štakora. Vrijednosti citokina IL-1 $\beta$  bile su značajno niže samo u skupini liječenoj resveratrolom i kurkuminom, dok su vrijednosti IL-4 u sve tri pokusne skupine (RSV, CU i RSV+CU) bile značajno niže od kontrolne skupine. Vrijednosti IFN- $\gamma$  bile su niže samo u skupini liječenoj resveratrolom, a one TNF- $\alpha$  ni u jednoj pokusnoj skupini nisu pokazale značajnu razliku od kontrolne skupine (58). U istraživanju novih formulacija resveratrola korišten je Lipo-RSV *in vitro* na stanicama makrofaga i *in vivo* na miševima s induciranim parodontitisom. U oba se uzorka uočava statistički značajno smanjenje proupalnih citokina IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ , a učinci su povezani s inhibicijom NF- $\kappa$ B signalnog puta (59). U usporedbi učinka monomera i dimera (gnetin c) resveratrola (intaperitonealno) na modelu parodontitisa kod štakora, dimer se resveratrola pokazao učinkovitiji u smanjenju IL-1 $\beta$  u gingivnom tkivu, dok se razine IL-6 i TNF- $\alpha$  nisu razlikovale među skupinama (60).

U dvostruko slijepom istraživanju provedenom na 43 pacijenta s dijabetesom tipa 2 i kroničnim parodontitisom 21 pacijent uzimao je suplement resveratrola kroz 4 tjedana i bio liječen nekirurškom parodontološkom terapijom. Kontrolna je skupina bila podvrgnuta samo nekirurškoj parodontološkoj terapiji i uzimala placebo pripravak. Izmjerene su razine IL-6 i TNF- $\alpha$  u serumu u obje skupine prije i nakon terapije. Razina IL-6 u pokusnoj skupini bila je značajno niža nakon 4 tjedna od one početne, ali nije bilo statistički značajne razlike u razini IL-6 između pokusne i kontrolne skupine, kao ni u razini TNF- $\alpha$  (3).

Dvostruko slijepo istraživanje na 40 pacijenta s kroničnim parodontitisom dijabetesom tipa 2 objavljena ove godine (61) kao zaključak donosi da se nakon 4 tjedna od početka terapije

(nekirurška parodontološka terapija) značajno smanjila razina IL-1 $\beta$  u slini, ali da nema značajne razlike između skupine liječene i resveratrolom uz nekiruršku parodontološku terapiju. Razine IL-8 nisu se značajno smanjile ni u jednoj skupini nakon 4 tjedna, ali plak indeks se u obje skupine značajno smanjio nakon 4 tjedna te je u skupini liječenoj resveratrolom bio statistički znatno manji nego kod kontrolne skupine (24.05% i 34.90%).

### 2.5.2. Učinak na modulaciju kosti

U jednom *in vitro* istraživanju (62) na stanicama ljudskog parodontalnog ligamenta promatrana je uloga proteina SIRT-1 na diferencijaciju stanica parodontalnog ligamenta u osteoblaste i učinak resveratrola kao potencijalnog aktivatora te sirtinola kao inhibitora SIRT-1. U stanica tretiranih resveratrolom uočena je povećana ekspresija mRNA određenih markera osteogenetske diferencijacije induciranih osteogenim medijem (alkalna fosfataza, osteopontin i osteokalcin) te transkripcijskih regulatora osterix i RUNX2, a nakon 14 dana povećana mineralizacija za razliku od kontrolne skupine (stanice u osteogenom mediju bez resveratrola). U stanicama tretiranim sirtinolom uočena je smanjena mRNA gore spomenutih markera i smanjena mineralizacija za razliku od kontrolne skupine (62).

Do zaključka da resveratrol (a i polidatin, prekursor resveratrola) potiče ekspresiju SIRT-1 i diferencijaciju osteoblasta, došlo je i istraživanje iz 2018. godine (63) gdje su korištene stanice bile stanice koštane srži. U istraživanju učinka resveratrola (vodena otopina administrirana oralno) na modelu štakora i parodontitisa uzrokovanog ligaturom jednom zuba uočen je značajno manji gubitak kosti u skupini liječenoj resveratrolom od onog u skupini neliječenoj resveratrolom (54). U drugom istraživanju (55) na modelu štakora i parodontitisa uzrokovanog ligaturom molara promatran je učinak resveratrola (melinjo biljka, vodena otopina administrirana oralno) na resorpciju kosti preko SIR-T1/AMPK signalizacijskog puta. Izmjerena količina mRNA SIRT-1 bila je značajno veća u skupini liječenoj resveratrolom od preostale dvije skupine (kontrolna i samo ligatura), dok se one međusobno nisu značajno razlikovale u izmjerenoj količini mRNA SIRT-1. Fosforilacija AMPK-a bila je značajno manja u skupini s ligaturom od one u kontrolnoj skupini, dok je skupina liječena resveratrolom pokazala značajno veću fosforilaciju AMPK-a od obje skupine (55).

Uočen je i statistički značajno manji gubitak kosti u skupini liječenoj resveratrolom od onog uočeno u skupini neliječenoj resveratrolom. Do zaključka da resveratrol pozitivno djeluje na resorpciju kosti došlo je i istraživanje iz 2015. godine (57) gdje je resveratrol administriran subkutano na modelu parodontitisa u štakora, zajedno s lipopolisaharidom *P.gingivalisa*, što je

potvrđeno i u sličnom istraživanju iz iste godine (56). Osim toga resveratrol je pokazao i antiosteoklastogenetsku aktivnost. Količina osteoklasta u skupini liječenoj resveratrolom i LPS-om bila je značajno manja nego u skupini liječenoj samo LPS-om te u skupini koja nije bila ničime liječena (samo ligatura) (57). Istraživanje aditivnog učinka kurkumina i resveratrola na gubitak kosti u štakora (58) pokazalo je značajno manji gubitak kosti u sve tri pokusne skupine (RSV, CU, RSV+CU), za razliku od kontrolne skupine, ali aditivni ili sinergistični učinak u RSV+CU skupini nije uočen (58).

U istraživanju učinka resveratrola na gubitak kosti u štakora s induciranim parodontitisom i izloženih inhalaciji dima cigarete resveratrol je opet pokazao pozitivan učinak na gubitak kosti koji je bio statistički značajno manji od onog u kontrolnoj skupini (64). Dvostruko slijepo istraživanje u pacijenata s dijabetesom tipa 2 i kroničnim parodontitisom, gdje je jedna skupina primala 500 mg resveratrola dnevno 12 tjedana, a kontrolna skupina placebo, nije pokazala statistički značajnu razliku između CAL-a i dubine džepova dviju skupina (3). Slično istraživanje na 40 pacijenata (61) utvrdilo je statistički skoro značajnu razliku ( $P=0.05$ ) za CAL i dubinu džepova ( $P=0.06$ ) između pacijenata liječenih resveratrolom i kontrolne skupine nakon 4 tjedna uz nekiruršku parodontološku terapiju. Još jedno dvostruko slijepo istraživanje provedeno je na 43 pacijenta s dijabetesom tipa 2 i kroničnim parodontitisom te terapija resveratrolom nije pokazala značajnu razliku u CAL-u između pokusne i kontrolne skupine, ali su obje skupine pokazale statistički značajnu razliku nakon terapije (nekirurška parodontološka terapija) (3). Uspoređujući učinak monomera i dimera resveratrola na modelu parodontitisa u štakora, dimer se oblik pokazao učinkovitiji u smanjenju gubitka kosti (60).

Na životinjskom modelu resveratrol je smanjio utjecaj dijabetesa na oseointegraciju implantata povećanjem gustoće periimplantatne kosti i poboljšavanjem trabekularne arhitekture (65). U istraživanju iz 2014. godine koje su proveli Zhao i suradnici uočen je inhibitorni učinak visokih doza resveratrola (40 i 80mg/kg) na resorpciju kosti i smanjenje osteoklastične aktivnosti RANKL/RANK (66). U istraživanju iz 2021. (67) također je uočeno da resveratrol djeluje na mehanizam signaliziranja RANKL-a. U istraživanju koje je provedeno *in vitro* i *in silico* resveratrol se vezao za molekulu RANKL preko aminokiselina i posljedično blokirao RANKL-ovu aktivnost (67).

### **2.5.3. Antimikrobni učinak**

U *in vitro* istraživanjima resveratrol je inhibirao rast bakterija *Bacillus cereus*, *Mycobacterium smegmatic*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter*,

*Arcobacter cryaerophilus* i *Mycobacterium Tuberculosis*.

U nešto višoj koncentraciji uočena je inhibicija rasta i u *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus faecalis* i *Streptococcus pyogenes*. Istraživanja ukazuju na smanjenu podložnost resveratrolu gram-negativnih patogena (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica Typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*) u usporedbi s gram-pozitivnim patogenima (68). Resveratrol je pokazao i pozitivne učinke na formaciju biofilma bakterija poput *Fusobacterium nucleatum*, *Vibrio Cholerae*, *Propionibacterium Acnes* i *Escherichia Coli* (68). Istraživanja su pokazala da je apsorpcija resveratrola visoka, ali je njegova biodostupnost nakon oralne konzumacije niska. Sulfatni i glukoronoidni konjugati resveratrola ipak postižu veću koncentraciju u plazmi nego slobodni resveratrol (68).

#### **2.5.4. Antioksidativni učinak**

U već spomenutom istraživanju (55) na modelu štakora i parodontitisa uzrokovanog ligaturom molara promatran je učinak resveratrola (melinjo biljka, vodena otopina administrirana oralno) i na biomarkere oksidativnog stresa u urinu, 8-OHdG-a i ditirozina.

Izmjerene količine ovih biomarkera bile su značajno veće u skupini s ligaturom, dok su se količine u skupini liječenoj resveratrolom približile onima kontrolne skupine. Smatra se da resveratrol svoj antioksidativni učinak ostvaruje preko Nrf2 signalnog puta (55).

U jednom istraživanju iz 2014. godine (69) promatran je učinak resveratrola, kvercetina i N-acetilcisteina na ljudske fibroblaste iz gingive u kojih je induciran oksidativni stres vodikovim peroksidom. Od tri promatrana antioksidansa resveratrol je pokazao najveću učinkovitost u smanjenju količine ROS-a (vrijednost skoro kao u fibroblasta netretiranih H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), povećanju ekspresije gena za transkripciju kolagena tipa 1 te povećanju mitohondrijalne respiracije (69). Kada je resveratrol administriran subkutano na modelu parodontitisa u štakora zajedno s lipopolisaharidom *P.gingivalisa* i mjerena aktivnost superoksid dismutaze u serumu, aktivnost SOD-a bila je značajno veća u štakora koji su liječeni resveratrolom i LPS-om, za razliku od skupine koja je primala samo LPS (+ ligatura) (57). U istraživanju na stanicama aortnog mišića štakora resveratrol je povećao količinu SOD i enzima katalaze (52). Promatranjem učinka resveratrola na oksidativni stres proizveden u stanicama parodonta štakora s induciranim parodontitisom izloženih inhalaciji dima cigarete, razina superoksid dismutaze bila je značajno viša u skupini liječenoj resveratrolom, a razina NADPH oksidaze značajno niža od one u kontrolnoj skupini (inhalacija+placebo) (64). U već spomenutom dvostruko slijepom istraživanju (3) izmjeren je TAOC na početku istraživanja i na kraju istraživanja (4 tjedna) u

43 pacijenta. Izmjereni ukupni antioksidacijski kapacitet u serumu nije se značajno razlikovao između pokusne i kontrolne skupine ni na početku istraživanja ni nakon 4 tjedna. Uspoređujući antioksidativne učinke Lipo-RSV i slobodnog resveratrola na makrofazima uočeno je da su oba pripravka uspješno smanjila razinu kisikovih radikala za razliku od kontrolne skupine, a Lipo-RSV bio je uspješniji od slobodnog resveratrola (59). U usporedbi učinka monomera i dimera resveratrola na oksidativni stres u stanicama gingivnog tkiva u štakora s induciranim parodontitisom oba su se oblika pokazala učinkovitim u smanjenju kisikovih radikala i smatra se da taj učinak ostvaruju kroz aktivaciju Nrf2 signalnog puta (60).





Najveći izazov liječenja parodontoloških bolesti jest kompleksna etiologija ovih kroničnih upalnih bolesti. Smatra se da je odnos bakterijskog biofilma i odgovor domaćina ključan u ostvarivanju promijenjenog statusa parodontnog ligamenta i patogeneze parodontoloških bolesti (1).

Tijekom upalnog procesa u parodontološkim i periimplantantnim bolestima posredovanog patogenima, T limfociti, makrofazi i najvećim dijelom polimorfonuklearni neutrofilni infiltriraju mjesto upale. PMN počinju proizvoditi proteaze i reaktivne kisikove spojeve kako bi suzbili invaziju patogena, ali u prevelikim količinama mogu dovesti do destrukcije mekih i tvrdih potpornih tkiva (70). Reaktivne kisikove spojeve osim PMN-a mogu proizvoditi i fibroblasti, vaskularne endotelne stanice i osteoklasti (71).

Povećana proizvodnja kisikovih radikala i neadekvatna količina antioksidansa dovode do oksidativnog stresa stanice za koji se zna da uzrokuje oštećenja DNA, peroksidaciju lipidnih membrana i inaktivaciju proteina (71). NADPH oksidaza je enzimatski kompleks bitan za formaciju prvih kisikovih radikala. Molekule NOX koje su derivirane iz NADPH oksidaze kataliziraju redukciju kisika u superoksid koristeći NADPH kao donora elektrona (64).

Kisikovi radikali imaju i sposobnost aktivacije makrofaga i poticanja na lučenje upalnih citokina i hidrolitičkih enzima, što može dovesti do lokalne upale i kataboličkih zbivanja, a što se upravo događa u parodontološkim i periimplantantnim bolestima (17,18).

U spomenutom istraživanju iz 2021. g. lipo-RSV bio je uspješan u smanjenju razine kisikovih radikala za razliku od kontrolne skupine te uspješniji od slobodnog resveratrola (59). Smanjenje količine kisikovih radikala u gingivnom tkivu štakora pokazano je i u istraživanju dimer i monomer oblika resveratrola (60). U istraživanju iz 2014. g. od tri promatrana antioksidansa (RSV, CU, kvercetin) resveratrol je pokazao najveću učinkovitost u smanjenju količine ROS-a u ljudskih fibroblasta iz gingive (69). Osim toga, resveratrol je u štakora uspješno povećao razinu superoksid dismutaze u seruma koja je saveznik u borbi s kisikovim radikalima (57,64), a pozitivan učinak resveratrola na SOD i enzim katalazu potvrdilo je i istraživanje na stanicama aortnog mišića štakora (52). Uz pozitivne učinke na biomarkere oksidativnog stresa u urinu, 8-OHdG-a i ditirozin (55), resveratrol je pokazao i smanjenje razine NADPH oksidaze za razliku od kontrolnoj skupine štakora izloženih inhalaciji dima cigarete koji su primali placebo (64). Ovi antioksidativni učinci resveratrola koji djeluju na više razina (smanjenje ROS, povećanje ekspresije SOD i smanjenje ekspresije NADPH mogli bi dovesti do smanjenja lučenja upalnih citokina i hidrolitičkih enzima u pacijenata kojih boluju od parodontoloških i periimplantantnih bolesti te samim time zaustaviti razvitak i napredak navedenih bolesti.

Proupalni citokini kao što su IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  indukcijom RANKL-a mogu dovesti do

stimulacije aktivnosti osteoklasta te stanične smrti osteoblasta (15,21). Neki autori spominju pojačano otpuštanje i citokina IL-8 uz IL-6 i TNF- $\alpha$  iz hiperaktiviranih perifernih polimorfonuklearnih neutrofila kod pacijenata s parodontitisom (22), a pojačana proizvodnja proupalnih citokina povećava se starenjem čime se povećava sklonost parodontološkim bolestima. Ekspresija TLR4 receptora koji sudjeluje u imunološkom odgovoru s godinama se povećava (72). Resveratrol je na modelu štakora pokazao smanjenje upalnih citokina IL-1 $\beta$ , IL-6, i TNF- $\alpha$  u gingivnom tkivu u usporedbi s kontrolnom skupinom, a u serumu je samo TNF- $\alpha$  bio značajno smanjen (55,59). U sličnom je istraživanju također uočeno smanjenje ekspresije IL-1 $\beta$ , IL-4 te IFN- $\gamma$ , dok TNF- $\alpha$  nije bio značajno smanjen u usporedbi s kontrolnom skupinom (58). Slične rezultate navodi i istraživanje na dijabetičnim miševima gdje uz administraciju *P. gingivalis* primjenjen i resveratrol, a uočeno je smanjenje razina IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i TLR4 u usporedbi s kontrolnom skupinom (*samo P. gingivalis*) (56). U sličnom istraživanju na ljudskim stanicama parodontalnog ligamenta izmjerena je znatno manja količina COX-2, MMP-2, MMP-9 i TLR4 za razliku od kontrolne skupine (*samo P. gingivalis*) (57). Već spomenute matriksne metaloproteinaze i njihov narušeni omjer sa svojim inhibitorima dovodi do kontinuirane degradacije mineralnih i organskih komponenti tkiva kao što je kolagen, a ciklooksigenaza je enzim potreban za proizvodnju prostaglandina, poznati medijator upale (73). Znajući da je upravo ciklooksigenaza ciljno mjesto učinka nesteroidnih antiupalnih lijekova i da citokini kao što su IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  indukcijom RANKL-a mogu dovesti do stimulacije aktivnosti osteoklasta te stanične smrti osteoblasta, resveratrol kao pozitivni modulator količine i mehanizma djelovanja ovih medijatora upale nameće se kao moguće terapijsko sredstvo u regulaciji upalnog odgovora u parodontološkim i periimplantatnim bolestima. Resveratrol svoje protektivno djelovanje na parodontna tkiva može ostvariti ne samo smanjenjem oksidativnog stresa koji dovodi do smanjene proizvodnje kolagena fibroblasta i smanjenjem otpuštanja matriksnih metaloproteinaza u mjestu upale već i povećanjem ekspresije gena za transkripciju kolagena tipa 1 (69).

Dokazano povoljan učinak na količinu citokina u sulkusnoj tekući/slini i CAL-u ima nekirurška parodontološka terapija, što se može vidjeti u mnogim istraživanjima (3,27,28,61).

Osim na spomenute parametre, nekirurška parodontološka terapija povećava količinu SIRT-1 u serumu (74), a SIRT-1 se povezuje s inhibicijom IL-17 citokina (64) i MMP-9 (75) koji sudjeluju u destrukciji tkiva. Isto tako pojačana ekspresija SIRT-1 potiče diferencijaciju stanica parodontnog ligamenta u osteoblaste i povoljno utječe na mineralizaciju istih, dok je diferencijacija blokirana inhibicijom SIRT-1 (76). Rezultati istraživanja (62) pokazali su da je resveratrol dokazani aktivator proteina SIRT-1 i posljedično povećava ekspresiju mRNA

određenih markera oseodiferencijacije te poboljšava mineralizaciju osteoblasta što ukazuje na moguću lokalnu primjenu kod liječenja parodontoloških i periimplantatnih bolesti.

Uloga RANKL-a u formaciji osteoklasta i homeostazi koštane pregradnje prepoznata je na životinjskim modelima gdje je genetska delecija gena za RANKL-a dovela do potpunog izostanka osteoklasta i nemogućnosti erupcije zuba (proces za koji su potrebni osteoklasti) (77). U uznapredovalom parodontitisu obično je razina RANKL mRNA mnogo veća nego u umjerenom parodontitisu ili zdravim pojedincima, a smatra se da pojačana ekspresija RANKL-a može biti povezana s prisutnošću *P. gingivalis* (78).

Uočeno je da resveratrol djeluje na mehanizam signaliziranja RANKL-a blokirajući njegovu aktivnost. Ovi su rezultati ukazali na moguću upotrebu resveratrola kao inhibitora RANKL-a i kao moguću terapiju kod nekih kroničnih stanja koje prati gubitak kosti (67). Supstrati su polifenola iz komine grožđa također pokazali značajno smanjenje omjera RANKL/osteoprogerina u usporedbi sa stanicama koštane srži iz kontrolne skupine (9). Stanice parodontnog ligamenta pokazale su svojstva slična stanicama koštane srži kao što su multipotentni diferencijacijski potencijal i samoobnavljanje (62) što bi značilo da bi resveratrol mogao imati pozitivan učinak u terapiji parodontoloških bolesti gdje je omjer RANKL/osteoprogerina veći u oboljelih od parodontoloških bolesti od zdravih pojedinaca.

Podloga parodontoloških i periimplantatnih bolesti vrlo je kompleksna te bi resveratrol potencijalno mogao imati pozitivan učinak na više komponenti ovih upalnih bolesti.

Prije spomenuti antioksidativni učinci resveratrola mogli bi značajno umanjiti oksidativni stres i posljedičnu egzacerbaciju upale u parodontoloških bolesti koristeći više mehanizama. Inhibicijom enzima NADPH oksidaze i CYP450, koji je jedan od enzima uključenih u proizvodnju ROS-a (79), antagonističkim učinkom na aril hidrokarbon receptor koji, kada aktiviran, također potiče proizvodnju ROS-a (80). Također potiče i proizvodnju transkripcijskog faktora Nrf-2 koji je bitni regulator proizvodnje gena uključenih u odgovor na oksidativni stres (64). Resveratrol aktivira i AMPK (61) enzim koji sudjeluje u sprječavanju apoptoze stanica gingivalnog sulkusa (81) te već spomenuti SIRT-1 koji ima poželjne učinke na diferencijaciju stanica parodontalnog ligamenta, gubitak kosti uslijed parodontoloških bolesti i na lučenje upalnih citokina.

Mnoga spomenuta *in vitro* istraživanja prijavljuju smanjenje razina upalnih citokina u raznih stanica nakon administracije resveratrola, smanjenje oksidativnog stresa uklanjanjem ROS-a ili povećanjem koncentracije prirodnih antioksidansa u serumu koji su prva obrana od oksidativnog stresa. Zare i suradnici (3) smatraju da bi suplementacija resveratrolom mogla biti korisna pacijentima s dijabetesom i kroničnim parodontitisom zbog regulacije otpuštanja

proupalnih citokina kao što je IL-6. Na životinjskom je modelu puno puta opisan pozitivan učinak resveratrola na gubitak kosti, što zbog antiosteoklastogenetske aktivnosti, pozitivnog učinka na diferencijaciju osteoblasta, što zbog učinka SIRT-1 na alkalnu fosfatazu, osteopontin i osteokalcin te transkripcijske regulatora osterix i RUNX2.

Istraživanja su učinka resveratrola na ljudima malobrojna. Dok neka navode skoro statističku značajnu razliku u CAL-u i dubini džepova, zaključak nije univerzalan. Sličan je zaključak i što se tiče upalnih citokina u slini/serumu. Dodatna istraživanja potrebna su za procjenu kliničke primjene resveratrola kao antimikrobne tvari, ali čini se da resveratrol ima pozitivan utjecaj na nakupljanje dentalnog plaka uz incijalnu parodontološku terapiju parodontoloških i periimplantatnih bolesti. Isto tako niska biodostupnost resveratrola prilikom oralnog konzumiranja ukazuje na potencijalno bolju učinkovitost resveratrola prilikom lokalne primjene. U nekim su istraživanjima konjugati resveratrola i Lipo-RSV pokazali ipak bolju učinkovitost od slobodnog resveratrola, te se istražuju drugi oblici radi iskorištenja farmakoloških učinaka ovog polifenola.



Resveratrol je pokazao necitotoksičnost i učinkovitost u smanjenju ROS-a u ljudskih fibroblasta. Pokazao je antioksidativne, imunomodulacijske i osteoinduktivne učinke na stanice ljudskog parodontnog ligamenta i na životinjskom modelu s induciranim parodontitisom. Provedena su istraživanja na ljudima liječenima resveratrolom relativno kratka (4 tjedna), uključuju mali uzorak pacijenata i obuhvaćaju pacijente koji boluju od dijabetesa tipa 2. Zbog imunomodulacijskog, potencijalnog antibakterijskog učinka i antiagregacijskog učinka na bakterije mogao bi se koristiti kao potporna terapija periimplantatnih i parodontoloških bolesti. Zbog niske biodostupnosti resveratrola za njegovu su kliničku primjenu još potrebna istraživanja terapijske doze i optimalnog oblika, ali čini se da bi potencijalno najveći benefit primjene resveratrola bio postignut lokalnom primjenom na mjesta zahvaćena upalom. Kako bismo saznali više o terapijskim mogućnostima resveratrola, predloženo je istraživanje dužeg trajanja (>12 tjedana) s lokalnom ili sistemskom primjenom više oblika resveratrola na većem uzorku pacijenata (>60) koji nemaju druge komorbiditete.





1. Szcepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, i ostali. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*. 2020.;84(1):45–68.
2. Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The Prevalence of Inflammatory Periodontitis Is Negatively Associated with Serum Antioxidant Concentrations. *J Nutr*. 2007.;137(3):657–64.
3. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghghi-Zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019.;13(4):2769–74.
4. Lindhe J, Meyle J, Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008.;35(8):282–5.
5. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018.;45(20):S237–45.
6. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018.;45(20):S246–66.
7. Hall TJ, Schaeublin M, Jeker H, Fuller K, Chambers TJ. The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995.;207(1):280–7.
8. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG, Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011.;38(11):44–8.
9. Torre E, Iviglia G, Cassinelli C, Morra M, Russo N. Polyphenols from grape pomace induce osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med*. 2020.;45(6):1721–34.
10. Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr* [Internet]. 2018. [citirano 27. kolovoz

- 2023.];5. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2018.00087>
11. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986.;13(5):418–30.
  12. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2014.;64(1):57–80.
  13. Lee NK, Choi YG, Baik JY, Han SY, Jeong DW, Bae YS, i ostali. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood.* 2005.;106(3):852–9.
  14. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008.;79(8):1569–76.
  15. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2008.;79(8):1585–91.
  16. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol.* 2005.;76(11):2066–74.
  17. Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2013.;17(4):411–6.
  18. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1991.;26(3 Pt 2):230–42.
  19. Hatanaka E, Montegudo PT, Marrocos MSM, Campa A. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2006.;146(3):443–7.
  20. Reynolds J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis.* 1996.;2(1):70–6.
  21. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res.* 2015.;2015:615486.
  22. Ling MR, Chapple ILC, Matthews JB. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. *Innate Immun.* 2015.;21(7):714–25.

23. How KY, Song KP, Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol.* 2016.;7:53.
24. Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med.* 2015.;85:95–104.
25. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis.* 2000.;6(3):138–51.
26. Baňasová L, Kamodyová N, Janšáková K, Tóthová Ľ, Stanko P, Turňa J, i ostali. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2015.;19(2):201–7.
27. Novaković N, Cakić S, Todorović T, Raicević BA, Dozić I, Petrović V, i ostali. Antioxidative status of saliva before and after non-surgical periodontal treatment. *Srp Arh Celok Lek.* 2013.;141(3–4):163–8.
28. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, i ostali. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res.* 2014.;49(1):129–36.
29. Chapple ILC, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol.* 2007.;34(2):103–10.
30. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, i ostali. 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 Clin Periodontol.* 2018.;45(20):S286–91.
31. Charalampakis G, Belibasakis GN. Microbiome of peri-implant infections: Lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence.* 2015.;6(3):183–7.
32. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res.* 2014.;93(11):1083–8.
33. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis.

- Medicine (Baltimore). 2018.;97(3):e9642.
34. Teles R, Teles F, Frias-Lopez J, Paster B, Haffajee A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol 2000*. 2013.;62(1):95–162.
  35. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2002.;29(3):136–59, 160-2.
  36. Bošnjak AP, Kuiš D, Nosić M. Kliničke strategije i protokoli u parodontalnoj terapiji. *Stomatološki vjesnik* 2012;1:59-62.
  37. Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 5th ed. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010.
  38. Wolf HF, Rateitschak KH, Rateitschak-Pluss EM. *Parodontologija: Stomatološki atlas*. 3rd ed. Jastrebarsko:Nakladna Slap; 2009.
  39. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol*. 2014.;85(1):160–9.
  40. Walsh LJ. Novel Approaches to Detect and Treat Biofilms within the Root Canals of Teeth: A Review. *Antibiotics*. 2020.;9(3):129.
  41. Sahm N, Becker J, Santel T, Schwarz F. Non-surgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2011.;38(9):872–8.
  42. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009.;2(5):270–8.
  43. Inchingolo AD, Inchingolo AM, Malcangi G, Avantario P, Azzollini D, Buongiorno S, i ostali. Effects of Resveratrol, Curcumin and Quercetin Supplementation on Bone Metabolism-A Systematic Review. *Nutrients*. 2022.;14(17):3519.
  44. Inoue, K.; Nomura, C.; Ito, S.; Nagatsu, A.; Hino, T.; Oka, H. Purification of Curcumin, Demethoxycurcumin, and Bisdemethoxycurcumin by High-Speed Countercurrent Chromatography. *J. Agric. Food Chem*. 2008, 56, 9328–36.

45. Wang N, Wang F, Gao Y, Yin P, Pan C, Liu W, i ostali. Curcumin protects human adipose-derived mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced inhibition of osteogenesis. *J Pharmacol Sci.* 2016.;132(3):192–200.
46. Bharti AC, Takada Y, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits receptor activator of NF-kappa B ligand-induced NF-kappa B activation in osteoclast precursors and suppresses osteoclastogenesis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2004.;172(10):5940–7.
47. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients.* 2019.;11(10):2376.
48. Bian W, Xiao S, Yang L, Chen J, Deng S. Quercetin promotes bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation through the H19/miR-625-5p axis to activate the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *BMC Complement Med Ther.* 2021.;21(1):243.
49. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, i ostali. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 2016.;8(3):167.
50. Gomez-Florit M, Pacha-Olivenza MA, Fernández-Calderón MC, Córdoba A, González-Martín ML, Monjo M, i ostali. Quercitrin-nanocoated titanium surfaces favour gingival cells against oral bacteria. *Sci Rep.* 2016.;6:22444.
51. Shagufta null, Ahmad I. An Update on Pharmacological Relevance and Chemical Synthesis of Natural Products and Derivatives with Anti SARS-CoV-2 Activity. *ChemistrySelect.* 2021.;6(42):11502–27.
52. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res.* 2006.;53(1):6–15.
53. Csiszar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2011.;1215:117–22.
54. Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RCV, Pimentel SP, i ostali. Resveratrol decreases periodontal breakdown and modulates local levels of cytokines during periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2013.;84(10):e58-64.
55. Tamaki N, Cristina Orihuela-Campos R, Inagaki Y, Fukui M, Nagata T, Ito HO.

- Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med.* 2014.;75:222–9.
56. Zhen L, Fan D sheng, Zhang Y, Cao X ming, Wang L ming. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2015.;36(2):221–8.
57. Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater.* 2016.;29:398–408.
58. Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RCV, Cirano FR, i ostali. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2017.;52(2):201–9.
59. Shi J, Zhang Y, Zhang X, Chen R, Wei J, Hou J, i ostali. Remodeling immune microenvironment in periodontitis using resveratrol liposomes as an antibiotic-free therapeutic strategy. *J Nanobiotechnology.* 2021.;19:429.
60. Ikeda E, Tanaka D, Glogauer M, Tenenbaum HC, Ikeda Y. Healing effects of monomer and dimer resveratrol in a mouse periodontitis model. *BMC Oral Health.* 2022.;22(1):460.
61. Nikniaz S, Vaziri F, Mansouri R. Impact of resveratrol supplementation on clinical parameters and inflammatory markers in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health.* 2023.;23(1):177.
62. Lee YM, Shin SI, Shin KS, Lee YR, Park BH, Kim EC. The role of sirtuin 1 in osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2011.;46(6):712–21.
63. Di Benedetto A, Posa F, De Maria S, Ravagnan G, Ballini A, Porro C, i ostali. Polydatin, Natural Precursor of Resveratrol, Promotes Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Int J Med Sci.* 2018.;15(9):944–52.
64. Corrêa MG, Absy S, Tenenbaum H, Ribeiro FV, Cirano FR, Casati MZ, i ostali. Resveratrol attenuates oxidative stress during experimental periodontitis in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *J Periodontal Res.* 2019.;54(3):225–32.

65. Hua Y, Bi R, Li Z, Li Y. Resveratrol treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2020.;38(10):2113–9.
66. Zhao H, Li X, Li N, Liu T, Liu J, Li Z, i ostali. Long-term resveratrol treatment prevents ovariectomy-induced osteopenia in rats without hyperplastic effects on the uterus. *Br J Nutr.* 2014.;111(5):836–46.
67. Abbas SR, Khan RT, Shafique S, Mumtaz S, Khan AA, Khan AM, i ostali. Study of resveratrol against bone loss by using in-silico and in-vitro methods. *Braz J Biol Rev Brasleira Biol.* 2021.;83:e248024.
68. Vestergaard M, Ingmer H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *Int J Antimicrob Agents.* 2019.;53(6):716–23.
69. Orihuela-Campos RC, Tamaki N, Mukai R, Fukui M, Miki K, Terao J, i ostali. Biological impacts of resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine on oxidative stress in human gingival fibroblasts. *J Clin Biochem Nutr.* 2015.;56(3):220–7.
70. Katsuragi H, Ohtake M, Kurasawa I, Saito K. Intracellular production and extracellular release of oxygen radicals by PMNs and oxidative stress on PMNs during phagocytosis of periodontopathic bacteria. *Odontology.* 2003.;91(1):13–8.
71. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.* 1997.;24(5):287–96.
72. Qin ZY, Gu X, Chen YL, Liu JB, Hou CX, Lin SY, i ostali. Toll-like receptor 4 activates the NLRP3 inflammasome pathway and periodontal inflammaging by inhibiting Bmi-1 expression. *Int J Mol Med.* 2021.;47(1):137–50.
73. Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2011.;10(4):655–83.
74. Caribé PMV, Villar CC, Romito GA, Pacanaro AP, Strunz CMC, Takada JY, i ostali. Influence of the treatment of periodontal disease in serum concentration of sirtuin 1 and mannose-binding lectin. *J Periodontol.* 2020.;91(7):900–5.
75. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, i ostali. A protein

- deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2009.;23(9):2810–9.
76. Bäckesjö CM, Li Y, Lindgren U, Haldosén LA. Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2006.;21(7):993–1002.
77. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, i ostali. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999.;397(6717):315–23.
78. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasodom A, Boch JA, Pitiphat W. RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol.* 2007.;78(6):1062–9.
79. Deng R, Xu C, Chen X, Chen P, Wang Y, Zhou X, i ostali. Resveratrol suppresses the inducible expression of CYP3A4 through the pregnane X receptor. *J Pharmacol Sci.* 2014.;126(2):146–54.
80. Andreou V, D'Addario M, Zohar R, Sukhu B, Casper RF, Ellen RP, i ostali. Inhibition of osteogenesis in vitro by a cigarette smoke-associated hydrocarbon combined with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide: reversal by resveratrol. *J Periodontol.* 2004.;75(7):939–48.
81. Wang Y, Dong Y, Zhang W, Wang Y, Jao Y, Liu J, i ostali. AMPK/mTOR/p70S6K axis prevents apoptosis of *Porphyromonas gingivalis*-infected gingival epithelial cells via BadSer136 phosphorylation. *Apoptosis Int J Program Cell Death.* 2023.;28(7–8):1012–23.





Hana Lira Luketić rođena je 2. 9. 1998. godine u Osijeku. Godine 2013. završava OŠ Pavao Belas u Brdovcu i upisuje V. gimnaziju u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje završava 2017. godine i upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Uz studiranje se bavi raznim izvannastavnim aktivnostima, sudjeluje u studentskim projektima i pridružuje se Sekciji za ortodonciju te Sekciji za parodontologiju. Na trećoj godini studija počinje asistirati u privatnoj dentalnoj ordinaciji u Zagrebu i stječe dodatna znanja iz fiksne protetike i oralne kirurgije. Tijekom studiranja usavršava i znanje jezika pa se uz hrvatski jezik tečno služi engleskim i španjolskim jezikom. Na zadnjoj godini fakultetskog obrazovanja odlazi u Madrid i provodi 5 mjeseci na Erasmus+ razmjeni studenata na fakultetu Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Odontologia. Osim novih iskustava i poznanstava dobiva i uvid u obrazovanje budućih mladih stomatologa izvan matičnog fakulteta te koristi vrijeme za produblivanje znanja stečenih na matičnom fakultetu.