

# Bioaktivni materijali za retrogradno punjenje

---

**Marić, Ivana; Ivanišević, Ana**

*Source / Izvornik:* **Sonda : list studenata Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagreb, 2021, 55 - 58**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:689792>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

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



# > sadržaj



## IMPRESSUM

**SONDA** – list studenata Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
ISSN 1333-1647 / UDK 616.314 Godina 20, broj 40/40

**NAKLADNIK:**  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Gundulićeva 5, HR – 10000 Zagreb  
tel. +385/1/4802-111, +385/1/4802-159

**ADRESA UREDNIŠTVA:**  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Urednišтво lista „SONDA“, Gundulićeva 3, 10000 Zagreb  
tel. +385/1/4802-149, fax +385/1/4802-159

**GLAVNA UREDNICA:**  
Monika Burja  
mburja@sfzg.hr

**UREDNIŠTVO:**  
Stručni tekstovi: Jana Joksimović, Filipa Špehar  
Aktualno: Ana Škvorc, Ana Špoljarić  
Revija: Gloria Bojo, Ana Špoljarić  
Žuta Sonda: Gloria Bojo, Dominik Stajdohar  
Sportska Sonda: Filipa Špehar  
Društvene mreže: Dominik Stajdohar

**MARKETING I FINANCIJE:**  
Monika Burja

**SURADNICI:**  
Ana Marošević, Iva Škvorcov, Dominik Štajdohar, Mihaela Vrebac, Roko Bjelica, Julijan Kralj, Saša Vukina, Ivona Kandić, Marta Adam, Ana Lucija Perković, Sandra Veličan, Nikolina Horvatek, Jana Joksimović, Ivana Marić, Anđelina Šekelja, Ama Crnadak, Daria Sitnik, Dora Bulić, Ana Adžić.

**STRUČNI SURADNICI:**  
Izv. prof. dr. sc. Samir Čičić, doc. dr. sc. Lea Vuletić, dr. sc. Larisa Musić, doc. dr. sc. Ivan Salarić, prof. dr. sc. Irina Filipović Zore, prof. dr. sc. Nikša Dulčić, doc. dr. sc. Ivan Puhar, doc. dr. sc. Domagoj Vražić, izv. prof. dr. sc. Andreja Carek, doc. dr. sc. Ana Ivanšević Malčić, dr. sc. Matej Par, izv. prof. dr. sc. Danijela Marović

**RECENZENTI:**  
prof. dr. sc. Hrvoje Brkić, prof. dr. sc. Senka Meštrović, prof. dr. sc. Goranka Prpić Mehić, prof. dr. sc. Zrinka Tarle

**LEKTURA:** Uredništvo  
**TISAK:** Spektar Solutions d.o.o

**FOTOGRAFIJE:** Uredništvo, Darje Petolas  
**NAKLADA:** 300 primjeraka  
List izlazi dva puta godišnje

**GRAFIČKI UREDNIK:**  
Aleksandar Rapačić  
arapaic@gmail.com

## AKTUALNO

9. Virtualni svjetski kongres studenata dentalne medicine	4
EDSA MEETING KOŠICE	6
Natjecanje za najljepši ispun	8
Dani zdravlja - kampus Varaždin 2021.	9
Prvi studentski kongres: Priča o oralnom karcinomu – upoznaj i prepoznaj!	11

## STRUČNA

Podlaganje proteze – efektivni način održavanja proteze	14
Slinovnice i ravnoteža vode u tijelu	17
Mikrobiološka dijagnostika u parodontologiji	22
Autotransplantacija trećih molara u djece i adolescenata te prikaz slučaja	26
Kompjutorski navođena implantologija	30
Izrada protetskih radova i određivanje međučeljusnih odnosa 1. dio	34
Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju	40
Antimikrobna fotodinamska terapija u parodontologiji	45



## Podlaganje proteze – efektivni način održavanja proteze

Ana Marošević<sup>1</sup>  
izv. prof. dr. sc. Samir Čimić<sup>2</sup>

[1] studentica 3. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
[2] Zavod za mobilnu protetiku, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predaja proteze pacijentu nije kraj protetske terapije, naprotiv, ona je tek početak odgovornog održavanja njezine funkcionalnosti. Glavni razlog zbog kojeg proteza nakon nekog vremena ne priliježe pravilno na bezuba područja je resorpcija kosti. Resorpcija kosti je kroničan, progresivan i ireverzibilan proces, izraženiji tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon vađenja zuba (1, 2). Ukoliko se nakon ekstrakcija zubi ne pričekava s izradom potpune ili djelomične proteze (obično 3 mjeseca), uslijed naknadne resorpcije dolazi do slabijeg držanja proteze. U konačnici to može dovesti do smetnji u okluziji, nepravilnih međučeljskih odnosa, oštećenja parodonta (djelomične proteze) i upala mekih tkiva. Vrlo bitan faktor je i zadovoljstvo pacijenta. Ako pacijent nije zadovoljan protezom, ne želi ju ni nositi. Kako bi se održala funkcionalnost izrađene proteze, potrebno ju je podložiti, kada se ukaže potreba (3).

### Indikacije i kontraindikacije za podlaganje proteze

Najčešće indikacije za podlaganje proteze su resorpcija alveolarnog grebena, imedijatna proteza, reparatura proteze, te u slučaju gerijatrijskog pacijenta ili kroničnog bolesnika kojem potrebni dolasci za izradu nove proteze predstavljaju veliko opterećenje.

#### 1. Resorpcija alveolarnog grebena

Kao što je već navedeno resorpcija alveolarnog grebena je glavni uzrok nepravilnom prilijeganju proteze. Resorpcija je proces karakterističan za sve kosti koji je osobito izražen u prvih par mjeseci nošenja proteze, te nakon ekstrakcije zuba. Proteza koja je napravljena kratko nakon ekstrakcije nakon nekog vremena neće pravilno prilijegati te će se stvoriti prostor između bezubih grebena i proteze. U konačnici dolazi do smanjenja retencije i stabilizacije. Uslijed stvaranja prostora između baze proteze i tkiva, pa-

cijent se može žaliti na zaostajanje hrane, diskomfort, te labavost proteze (4).

#### 2. Imedijatna proteza

Imedijatna proteza je proteza koja se predaje pacijentu neposredno nakon vađenja zuba. Posljedično tome dolazi do ubrzane resorpcije grebena i sama imedijatna proteza zatim slabije drži. Podlaganje proteze treba obaviti 3-6 mjeseci nakon predaje, nekad i par puta (5).

#### 3. Lom proteze

Lomovi proteze su relativno česti. Mogu se podijeliti u lomove uslijed funkcije, te lomove uslijed ispadanja proteze. Ukoliko je došlo do loma proteze uslijed funkcije potrebno je podložiti protezu (nakon reparature loma). Samom reparaturom loma se ne sprječava ponovno pucaanje uslijed funkcije (6). Tipičan primjer je pucaanje gornje potpune proteze po medijanoj liniji – koje je nastalo uslijed slabijeg prilijeganja proteze (resorpcija tki-



Slika 1. Materijal za meko podlaganje



Slika 2. Hladnopolimerizirajući akrilat



Slika 3. Toplopolimerizirajući akrilat

va). Iako dio pacijenata nakon reparature loma proteze ne želi podlaganje, potrebno im je objasniti da će se bez podlaganja pucanja proteze ponavljati.

#### 4. Gerijatrijski pacijent ili kronični bolesnik

Ukoliko imamo nepokretnog ili teško bolesnog pacijenta podlaganje proteze može biti metoda izbora. Česti dolasci koji su potrebni pri izradi nove proteze im stvaraju problem te je podlaganje jednostavnija opcija.

Kontraindikacije za podlaganje proteze su estetska neprihvatljivost, nepravilni međučeljusni odnosi, prevelika resorpcija alveolarnog grebena i inflamacija sluznice. U ovim slučajevima najbolja opcija je ponovna izrada proteze.

#### Materijali za podlaganje proteze

Materijali za podlaganje dijele se na tvrde i meke. Meki materijali mogu se još podijeliti na dugotrajno meke i kratkotrajno meke.

#### Meki materijali za podlaganje

Meki materijali omogućuju tkivu lakše cijeljenje nakon kirurškog zahvata. Rjeđe se koriste i kod ulkusa, isto za lakše cijeljenje rane. Terapijska primjena je od par dana do par tjedana (Slika 1.).

#### Dugotrajni meki materijali

Ova vrsta materijala rabi se kod pacijenata s problemom u proteznoj bazi

zbog koštanih spikula ili tankog biotopa mukoze na grebenu. Mogu trajati 1-3 godine. Njihov sastav je silikonska guma, akrilat tipa etil-metakrilat ili metil-metakrilat. Mogu se dodati plastifikatori kao što su aromatski eteri ili alkohol. S njima se podlaže u laboratoriju hladnom ili toplom polimerizacijom. Nedostatak im je što se teško prilagođuju i ne mogu stvoriti dobru vezu sa starim akrilatom.

#### Kratkotrajni meki materijali za podlaganje

Kratkotrajni materijali su sposobni prilagoditi se ležištu pacijenta jer imaju visok stupanj tečenja. Materijal postane tvrdi kada se plastifikator ispere. Ovi materijali se zbog svog svojstva adaptacije postavljaju ambulantno.

#### Tvrđi materijali za podlaganje

Tvrđim materijalom se popunjava prostor koji se resorbirao. Razlikujemo hladnopolimerizirajući (Slika 2.) i toplopolimerizirajući akrilat (Slika 3.). Podlaganje se može napraviti u ustima (direktno podlaganje) ili u laboratoriju (indirektno podlaganje) (7).

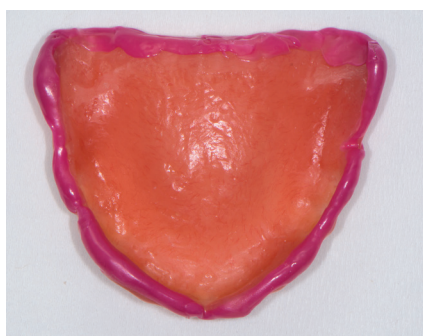
#### Postupci podlaganja proteze

Ispravno izrađena proteza je jedina proteza koja se može podlagati. Protezu koja je izrađena kratko nakon ekstrakcije zuba potrebno je podložiti najkasnije 6 mjeseci nakon predaje. Optimalno bi bilo kada bi se podlagala 3 mjeseca nakon

predaje. Isto vrijedi i za imedijatne proteze, iako je pravilo da se podlaže kada se ukaže potreba (loše držanje proteze). Podlaganje može biti direktno ili indirektno. Nakon završenog podlaganja proteza mora zadovoljiti funkcionalno, statički i estetski. Vrlo je bitno provjeriti okluziju i međučeljusne odnose (3).

#### 1. Indirektno podlaganje

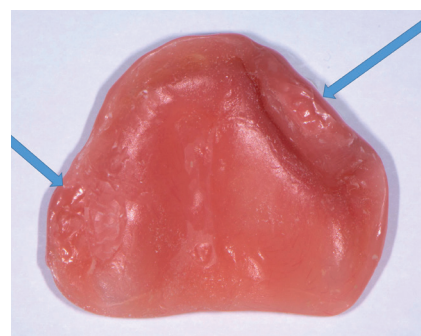
Indirektno podlaganje je metoda čiji postupak traje duže od direktnog podlaganja. Pacijent na neko vrijeme ostaje bez proteze (proteza se odnosi u zubotehničarski laboratorij) (3). Za ovu metodu najbitnija stavka je funkcijski otisak. Postupak je jako sličan uzimanju funkcijskog otiska s individualnom žlicom – proteza se koristi kao individualna žlica. Prije uzimanja otiska na protezi je potrebno skratiti funkcijski rub, kako bi se oslobodio prostor za novi materijal, tj. materijal za podlaganje. Funkcijski otisak se uzima standardnim materijalima za funkcijski otisak. Za rub se uzima termoplastična kompozicijska masa (Slika 4.), a za cijelo ležište silikon ili polieter (Slika 5.). Ukoliko je potrebno, prije uzimanja funkcijskog ruba se otisnu stoperi (isto s termoplastičnom kompozicijskom masom). Otisak se odnosi u laboratorij gdje se izlijeva radni model. Nakon toga se prostor između radnog modela i baze proteze popunjava akrilatom (toplopolimerizirajući ili hladnopolimerizirajući akrilat). Vrlo je bitno da se polimeriza-



Slika 4. Uzimanje funkcijskog ruba termoplastičnom kompozicijskom masom



Slika 5. Uzimanje funkcijskog otiska ležišta polieterom



Slika 6. Direktno meko podlaganje dijela proteze (defekt zaostao od osteonekroze)


cija provodi pod pritiskom. Ako se to ne napravi dolazi do povišenja okluzije i promjena volumena. Kod djelomičnih proteza moramo paziti da ne dođe do savijanja ili loma kvačica i ostalih metalnih dijelova. Idući korak je obrada akrilata.

## 2. Direktno podlaganje

Direktnim podlaganjem se mogu raditi manja podlaganja. Ne mogu se raditi podlaganja cijele baze potpune proteze, nego samo njezinog dijela (Slika 6.). Ova metoda je brža jer ne uključuje rad tehničara. Pacijent ne ostaje bez proteze i njegov problem se rješava u jednoj posjeti stomatologu. Materijal izbora pri direktnom podlaganju je hladnopolimerizirajući akrilat (3). Prvo se frezom osvježe rubovi (tamo gdje će se podlagati). Vazelinom premazujemo zube kako se na njih ne bi vezao akrilat. Materijal nanosimo na dio proteze koji podlažemo te izvodimo funkcijske kretnje (aktivne i/ili pasivne). Ukoliko se radi o djelomičnoj protezi, potrebno je paziti da akrilat ne uđe u podminirana mjesta, npr. ispod rubova kru-

nica i mostova – ako se to dogodi, može biti poteškoća s vađenjem proteze iz usta. Nakon početnog stvrdnjavanja vadimo protezu iz usta i mičemo suvišak. Protezu vraćamo u usta do kraja polimerizacije. Kada završi polimerizacija proteza se obrađuje i polira.

## **Zaključak**

Gotova proteza za pacijenta ne znači kraj suradnje sa stomatologom. Održavanje funkcionalne proteze zajednička je suradnja stomatologa i pacijenta koja se treba održavati cijelo vrijeme nošenja proteze. Vrlo je važno osvijestiti kod pacijenta potrebu redovite kontrole. Stomatolog treba upozoravati na pojavu mogućih problema kod nošenja proteze te poticati dolazak u ordinaciju kako bi se problem riješio s minimalnim preinakama proteze, tj. podlaganjem. Podlaganje proteze vrlo je efektivan i relativno jednostavan proces kojim se može pomoći pacijentu. Ako je podlaganje pravovremeno povećava se dugotrajnost proteze i olakšava život pacijentu. 

## LITERATURA

1. Carlsson GE. Clinical morbidity and sequelae of treatment with complete dentures. *J Prosthet Dent.* 1998;79:17-23
2. Lopez-Roldan A, Abad DS, Bertomeu IG, Castillo EG, Otaola R, Urruch ES. Bone resorption processes in patients wearing overdentures. A 6-years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:203-9.
3. Kraljević K, Kraljević Šimunković S. Djelomične proteze. In: *Tri d.o.o. Zagreb.* 2012. p. 169-72.
4. Kraljević K. *Potpune proteze.* Zagreb: Area-grafika; 2001.
5. Carr AB, McGivney GP, Brown DT. *McCracken's Removable Partial Prosthodontics.* 11th ed. Elsevier Mosby. St Louis. 2005.
6. AlQahtani M, Haralur SB. Influence of Different Repair Acrylic Resin and Thermocycling on the Flexural Strength of Denture Base Resin. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jan 21;56(2):50.
7. Mehulić K. *Dentalni materijali.* Medicinska naklada. Zagreb. 2017. p. 221-2.

# Slinovnice i ravnoteža vode u tijelu

Iva Skvorcov<sup>1</sup>

doc. dr. sc. Lea Vuletić<sup>2</sup>

[1] Katedra za fiziologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagreb

[2] Studentica 6. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Prije uvoda

Tijekom pripreme ovoga teksta, zamolili smo studente šeste godine integriranoga studija dentalne medicine u akademskoj godini 2020./2021. da ispune anonimnu online anketu u kojoj smo im postavili nekoliko pitanja vezanih uz slinovnice i regulaciju izlučivanja sline. Rezultati ankete su priloženi na kraju članka (Slika 1.).

Čitatelje molimo da istu anketu ispune i sami prije čitanja ovoga teksta. Odaberite odgovore temeljem onoga što znate ili pretpostavljate da bi mogao biti odgovor na pitanje.

*Anketa: Slinovnice i lučenje sline*

1. Koliki udio u sastavu sline čini voda?

- a. 65-75%
- b. 75-85%
- c. 85-95%
- d. >95%

2. Od ukupnoga volumena nestimulirane sline koja se u određenome vremenu izluči u usta, više od 50% potječe iz:

- a. podušnih (parotidnih) slinovnica
- b. podčeljusnih (submandibularnih) slinovnica
- c. podjezičnih (sublingvalnih) slinovnica
- d. malih slinovnica

3. Koji od navedenih mehanizama bi najbolje objasnio smanjenje protoka sline i neugodan popratni osjećaj suhoće usta kao jedne od manifestacija treme pred javni nastup:

- a. smanjen stimulacijski utjecaj parasimpatičkoga i simpatičkoga živčanog sustava na lučenje sline
- b. pojačan inhibicijski utjecaj simpatičkoga sustava na lučenje sline (uz istodobno smanjen stimulacijski utjecaj parasimpatičkoga)
- c. parasimpatikus normalno inhibira lučenje sline pa je njegov inhibicijski utjecaj na slinovnice u takvim okolnostima pojačan

4. Koji od navedenih mehanizama bi najbolje objasnio smanjenje protoka sline kod osobe koja je fizički aktivna i pojačano gubi vodu iz tijela znojenjem (moгуće je odabrati više od jednoga odgovora):

- a. smanjen stimulacijski utjecaj parasimpatikusa na lučenje sline
- b. pojačan inhibicijski utjecaj parasimpatikusa na lučenje sline
- c. pojačan simpatički utjecaj na žlijezdate krvne žile s posljedičnom vazokonstrikcijom
- d. antidiuretski hormon koji u takvim okolnostima povećava reapsorpciju vode u bubrežima, pospješuje reapsorpciju vode i u izvodnim kanalima slinovnica i time doprinosi smanjenju volumena sline izlučene u usnu šupljinu

## Uvod

Žlijezde slinovnice su žlijezde pridružene usnoj šupljini. Slina koju u usta kontinuirano izlučuju djeluje zaštitno u očuvanju zdravlja svih oralnih tkiva. Intenzitet salivacije se pojačava tijekom jela

čime se olakšava usitnjavanje hrane žvakanjem, pospješuje funkcija okusa, te potpomaže lako potiskivanje zalogaja prema želucu tijekom gutanja. Prosječan protok sline u mirovanju iznosi 0.3 ml/min, a pri stimulaciji 1 ml/min. Više od 99% sline čini voda. Ostatak tvore raznovrsni organski i anorganski sastojci koji doprinose svojstvima sline (viskoznost, pH i dr.) i njezinim fiziološkim zadaćama (oblaganje oralnih tkiva, podmazivanje, puferiranje, antimikrobni učinci, i dr.) (1).

Namjera ovoga teksta je najprije dati sažeti prikaz važnosti vode u tijelu i mehanizama održavanja volumne ravnoteže te na njega nadovezati osvrt na mehanizme regulacije izlučivanja sline i pokušati odgovoriti na pitanje mogu li se promjene intenziteta lučenja te hipotonične vodene otopine povezati (i) s mehanizmima regulacije volumena tjelesnih tekućina.

## Voda kao građivni i funkcijski element ljudskoga tijela

Voda je zahvaljujući svojim fizikalno-kemijskim značajkama esencijalna za podržavanje života na Zemlji. U tjelesnoj masi odraslih ljudi sudjeluje s udjelom od 60 do 70% pa je jedan od osnovnih građivnih sastojaka tijela. Pritom nije podjednako zastupljena u tkivima. Primjerice, udio vode u građi masnoga i koštanog tkiva očekivano je manji nego u građi živčanoga, mišićnog tkiva ili krvi. U svakome je tkivu temeljno raspodijeljena između unutarstaničnih i izvanstaničnih prostora gdje djeluje kao otapalo organskih i anorganskih sastojaka. Osim što služi kao polarno otapalo i medij u kojemu otopljene tvari difundiraju i ulaze u biokemijske

reakcije, i sama djeluje kao sudionik biokemijskih procesa i kao medijator međumolekulskih nekovalentnih interakcija s hidrofilnim i hidrofobnim tvarima što utječe i na strukturne i na funkcijske značajke molekula i staničnih struktura. Voda tako utječe na prostorno usmjerenje amfifilnih tvari poput fosfolipida, a time i na ustroj staničnih membrana. Mreža vodikovih veza koju molekule vode tvore s proteinskim molekulama doprinosi njihovoj stabilnosti, odrednica je njihove trodimenzionalne strukture, sudjeluje u dinamici konformacijskih promjena te u interakcijama s drugim proteinskim i neproteinskim molekulama. Na sličan način doprinosi stabilnosti, konformaciji i funkciji nukleinskih kiselina (2, 3).

Voda sudjeluje i u homeostatskoj funkciji regulacije tjelesne temperature već na razini pojedinih stanica, najmanjih živih jedinica organizma. Zbog svoga visokoga toplinskog kapaciteta, odnosno zbog potrebe ulaganja velike količine toplinske energije za raskidanje međumolekulskih vodikovih veza, može zaprimiti veliku količinu topline uz mali prirast temperature pa djeluje kao pufer protiv naglih temperaturnih promjena (3). Iz istoga razloga se toplina učinkovito odvodi a tijelo rashlađuje isparavanjem vode s površine tijela. Zbog toga se tijekom mišićnoga rada, dakle u okolnostima u kojima se proizvodnja topline u tijelu višestruko povećava, povećava i intenzitet znojenja.

Povezivanje molekula vode vodikovim vezama je i u podlozi površinske napetosti, fenomena koji se manifestira na granici tekućine i zraka (ili plina) uslijed neuravnoteženih kohezijskih sila kojima su izložene površinske molekule vode. Ta pojava je razlog prirodne težnje graničnoga sloja tekućine da zauzme što manju površinu. Budući da je sluznica čitavoga dišnog sustava obložena tekućinom, površinska napetost ima veliku važnost u

mehaniци disanja: tendencija smanjenja dodirne površine između vode i zraka u plućnim alveolama doprinosi prirodnoj težnji pluća ka kolapsu čime utječe i na energiju koju je potrebno uložiti u promjene volumena pluća pri disanju. Pri smirenom disanju aktivacija mišića neophodna je samo pri udisaju kako bi se volumen pluća povećao dok se izdisaj odvija „na račun“ težnje pluća da smanje svoj volumen, dakle bez ulaganja dodatne energije.

Prisutnost oblažućega sloja tekućine značajka je svih sluznica. Obilježja sekreta koji se izlučuju na pojedine mukozne površine nisu jednaka jer nemaju svi isto podrijetlo ni posve jednake zadaće. Međutim, svima im je zajednička zadaća oblaganja i ovlaživanja, sprječavanja isušivanja sluznica što je preduvjet očuvanja njihova zdravlja. Potvrda tome su lako uočljive štetne posljedice smanjenoga lučenja suza ili slina na zdravlje oka odnosno tvrdih i mekih tkiva usne šupljine. Slina koju u usnu šupljinu izlučuju slinovnice prvi je u nizu egzokrinih sekreta koji se izlučuju u pojedine anatomske odsječke toga sustava i, osim zaštitnih, igraju važne uloge u procesima probave i apsorpcije.

Voda na razne načine sudjeluje i u funkcijama cirkulacijskoga sustava (srčano-žilni sustav i sustav limfnih vodova). Čini oko 90% sastava krvne plazme, a plazma zauzima više od 50% ukupnoga volumena krvi. Otopljene u vodi, u sastavu plazme, mnogobrojne tvari se tečenjem raznose tijelom čime se postiže kontinuirana opskrba stanica svime što im je potrebno za vlastitu izgradnju i funkciju kao i komunikacija između pojedinih tjelesnih sustava i njihovo usklađeno djelovanje. Stanični elementi suspendirani u vodenom mediju krvne plazme i sami mogu vršiti prijenosne funkcije. Primjerice, temeljna funkcija eritrocita i njihovoga dominantnoga unutarstaničnog sastojka hemoglobina je prijenosna, doprema

kisika tkivnim stanicama, a odvođenje metabolizmom stvorenoga ugljikova dioksida. Strujanje trombocita u krvnoj struji zajedno s proteinskim plazmatskim čimbenicima zgrušavanja osigurava brzu reakciju na ozljedu žilne stijenke, a leukociti i topljive komponente imunostanoga sustava krvlju mogu dospjeti do bilo kojega dijela tijela u kojemu se ukaže potreba za obrambenom reakcijom. Odgovarajući udio vode unutar srčano-žilnoga sustava preduvjet je i osiguranja optimalnoga arterijskog tlaka, a time i tkivnoga krvnog protoka.

Voda je ključna i za bubrežnu sposobnost izlučivanja tvari jer se tvari putem bubrega ne mogu izlučivati drukčije nego otopljene u vodi (4).

Zbog važnosti vode u održavanju životnih procesa od molekulske do sustavne razine, tijelo mora raspolagati potrebnom količinom. Volumen vode u tijelu u određenom vremenskom razdoblju ovisit će o odnosu između njezina gubljenja iz organizma i unosa.

#### Održavanje volumne ravnoteže

Budući da vodu kontinuirano gubimo iz tijela, neophodno ju je nadoknađivati. Unosimo je pijenjem čiste vode ili u sastavu drugih tekućina i hrane koju konzumiramo. Prosječno 300 ml vode dnevno stvori se u tijelu kao produkt metaboličkih procesa. Voda se iz tijela gubi mokraćom, hlađenjem sa sluznice dišnog sustava i s površine tijela, te stolicom.

Iako se voda neminovno gubi iz organizma i putem bubrega jer se „troši“ na izlučivanje otopljenih tvari, posebnost bubrega u funkciji održanja volumne ravnoteže je u tome što se bubrežna reapsorpcija vode može regulirati neuroendokrinim mehanizmima i time prilagođavati potrebama organizma. Ukoliko je organizam preopterećen vodom zbog prekomjernoga unosa, povećat će se i njezino izlučivanje mokraćom. Ako s druge

strane postoji potreba za čuvanjem vode u tijelu zbog nedovoljnoga unosa i/ili pojačanih ekstrarenalnih gubitaka, bubrezi će pojačano reapsorbirati vodu i u većoj mjeri koncentrirati urin.

Putem probavnoga sustava se, u normalnim okolnostima, gubi vrlo malo vode unatoč obilnom izlučivanju probavnih sokova u lumen gastrointestinalne cijevi tijekom odvijanja probavnih procesa jer se najveći dio izlučenoga volumena jednako intenzivnom reapsorpcijom vrati u organizam nakon što obavi svoje fiziološke zadaće.

Gubljenje vode isparavanjem s vlažnih površina dišnoga sustava i izdisanjem te isparavanjem s površine kože ne može se spriječiti. Gubitak vode preko kože može se značajno povećati u relativno kratkom vremenskom razdoblju kada se povećava intenzitet znojenja uslijed primjerice intenzivne mišićne aktivnosti, osobito ako se ona odvija u uvjetima visokih temperatura okoliša (4, 5). U takvim okolnostima dolazi i do promjena u regulaciji salivacije što se očituje i subjektivno izmijenjenim osjećajem količine i kvalitete sline u ustima. S obzirom da je pojačan intenzitet znojenja povezan s rizikom od dehidracije, mogu li se popratne promjene salivacije promatrati kao jedan od mehanizama u kontroli volumena tjelesne vode?

#### **Regulacija lučenja sline u mirovanju, prilikom hranjenja i tijekom pojačane mišićne aktivnosti**

Mehanizmi lučenja sline i regulacija salivacije nastavljaju biti predmetom istraživanja kako bi se stekao potpuniji uvid u te procese te, potencijalno, otvorile nove terapijske mogućnosti u liječenju bolesti slinovnica i ublažavanju štetnih posljedica hiposalivacije.

Aktivnost žlijezda slinovnica odvija se pod nadzorom autonomnoga živčanog sustava (AŽS). Parasimpatički i simpatički ogranci inerviraju acinusne stanice,

stanice izvodnih kanalića, mioepitelne stanice kao i žljezdane krvne žile (6). Obrasci inervacije slinovnica nisu posve jednaki između različitih vrsta, a razlikuju se i između pojedinih slinovnica unutar iste vrste (7).

U vremenu između obroka slinovnice izlučuju tzv. nestimuliranu slinu čija je primarna fiziološka uloga zaštitna. Naziv nestimulirana slina pomalo je neprecizan jer je lučenje sline neprekidan proces potaknut konstantnim poticajnim djelovanjem živčanoga sustava na žlijezde. Intenzitet njihova bazalnog lučenja nije stalan već pokazuje cirkadijani ritam (protok sline najveći je u kasnim poslijepodnevним satima, a najmanji tijekom noći) te podložnost utjecaju različitih čimbenika poput anksioznosti, snažnih emocija (straha), promijenjenoga zdravstvenog stanja, lijekova i dr. Suhoća usta koju doživljavamo kao neugodan i ometajući fenomen u stresnim situacijama nerijetko se pogrešno pripisuje pojačanome inhibicijskom utjecaju simpatičkoga sustava na izlučivanje sline. Naime, i parasimpatička i simpatička eferentna inervacija slinovnica su poticajne naravi pa je smanjenje protoka sline u spomenutim okolnostima rezultat inhibicijskoga djelovanja viših moždanih centara na gornje i donje salivacijske jezgre moždanoga debla i na simpatičke salivacijske centre gornjih torakalnih segmenata kralježnične moždine. Modularajući utjecaj na ove jezgre mogu ostvarivati različita „supranuklearna“ područja poput hipotalamusa, drugih dijelova limbičkoga sustava i frontalnoga moždanog korteksa (1, 6, 7).

Tijekom hranjenja slinovnice luče stimuliranu slinu. Salivaciju nakon unosa hrane u usta pojačavaju refleksni mehanizmi pokrenuti dodirnim (mehaničkim), toplinskim i okusnim podražajima. Parasimpatički neurotransmiter acetilkolin značajno povećava sekreciju sline povećavajući propusnost membrana acinusnih

stanica za kloridne ione. Njih u lumen acinusa paracelularnim putem slijede natrijevi ioni, a generiranje osmotskoga gradijenta dovodi i do pomaka vode, i paracelularnim i transcelularnim putem. U transcelularnom prijelazu vode važnu ulogu igraju vodeni kanali, osobito akvaporini 5 (AQP5) ugrađeni u luminalne membrane acinusnih stanica (6, 8). Budući da su stijenke izvodnih kanalića relativno nepropusne za vodu, izvodni sustav ne utječe na volumen sline izlučene u usnu šupljinu no bitno utječe na njezin sastav. Prolaskom kroz izvodne kanaliće dolazi do reapsorpcije natrijevih i kloridnih iona pa slina poprima svoje karakteristično svojstvo hipotoničnosti, a procesima reapsorpcije i sekrecije mijenjaju se koncentracije i ostalih iona uključujući kalijeve, fosfatne i hidrogenkarbonatne. Koncentracije mnogih sastojaka u slini određene su i veličinom protoka sline (brzinom njezinoga protjecanja kroz izvodne kanaliće). Parasimpatički podražaj slinovnica potiče i oslobađanje salivarnih bjelančevina pohranjenih u citosolnim zrcima acinusnih stanica. Tu ulogu parasimpatikusom, no drugdje dominira simpatički utjecaj. Kako fiziološki podražaji koji refleksno pojačavaju parasimpatičku stimulaciju slinovnica istodobno izazivaju i aktivaciju simpatičkih sekrecijskih vlakana, u takvim se okolnostima postiže njihov združeni utjecaj na salivaciju.

Učinci autonomne inervacije slinovnica ne ostvaruju se isključivo posredstvom glavnih postganglijskih neuroprijenosnika AŽS-a, acetilkolina i noradrenalina, već i drugih uključujući tvar P i vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Štoviše, čini se da postoji i određeni obrazac raspodjele živčanih završetaka prema tipu neuroprijenosnika pa su primjerice parasimpatički završeci koji oslobađaju VIP osobito brojni oko mukoznih acinusnih stanica podčeljusnih žlijezda i stimuliraju



otpuštanje proteina. VIP-u se pripisuje i uloga u parasimpatičkoj stimulaciji vazodilatacije. Kontrola salivacije većim brojem neuroposrednika te, posljedično, složenijim unutarstaničnim odgovorom na izvanjske signalne molekule izgledno je jedan od načina kojim se može doprinijeti (optimalnom) kvantitativnom, ali i kvalitativnom odgovoru slinovnica na spektar podražaja koji, posredstvom autonomnih centara, reguliraju njihovu aktivnost (1, 6, 7). Sastav izlučene sline bit će dakle određen odnosom parasimpatičkoga naspram simpatičkog utjecaja na slinovnice u datim okolnostima te doprinosom pojedinih žlijezda slinovnica ukupnom volumenu sline izlučene u usnu šupljinu.

Kada je tijelo izloženo pojačanim fizičkim naporima, npr. u vježbanju i sportu, održavanje pojačane mišićne aktivnosti traži prilagodbe različitih tjelesnih sustava (prilagodbe cirkulacije, disanja, termoregulacije, oslobađanja i iskorištavanja energenata, itd.). Promjene aktivnosti AŽS-a mogu se odraziti i na funkciju žlijezda slinovnica. Subjektivni osjećaj veće viskoznosti sline tijekom mišićne aktivnosti najvjerojatnije je povezan sa snažnijim simpatičkim utjecajem na slinovnice i posljedičnim većim sadržajem organskih sastojaka u slini, osobito mucina (9). Popratno smanjenje protoka sline moglo bi dijelom biti uzrokovano snažnijim utjecajem simpatikusa na krvne žile slinovnica s posljedičnom vazokonstrikcijom (10). Međutim, protok sline se tijekom fizičke aktivnosti ne mora nužno smanjiti. Ne mora se značajnije promijeniti, a može se i povećati. Čimbenici koji mogu utjecati na promjene protoka sline tijekom mišićnoga rada uključuju tip i trajanje mišićne aktivnosti, veličinu gubljenja tekućine iz tijela znojenjem, konzumaciju hrane i tekućine prije vježbanja, nadoknadu tekućine tijekom mišićnoga rada te inter-individualnu fiziološku varijabilnost u živčanjoj kontroli salivacije (10-14). Na subjektivni

osjećaj kvalitete i količine sline tijekom fizičkoga napora dodatno može utjecati i disanje na usta s posljedičnim isušivanjem sluznice.

Intenzivnije znojenje tijekom mišićne aktivnosti inducira i promjene (povišenje) koncentracije hormona koji reguliraju količinu soli i vode u tijelu, ponajprije glavnoga mineralokortikoida aldosterona te vazopresina ili antidiuretskog hormona (ADH) radi, između ostaloga, i kontrole krvnoga tlaka. Aldosteron smanjuje izlučivanje soli u mokraći djelovanjem na distalne i završne segmente nefrona gdje, između ostalih učinaka, utječe na gustoću apikalnih epitelnih natrijskih kanala (15). Isti segmenti nefrona osjetljivi su i na ADH koji uzrokuje translokaciju AQP2 u apikalne membrane epitelnih stanica omogućujući reapsorpciju vode iz lumena kanalića (16). Epitelne stanice izvodnih kanala žlijezda slinovnica također su osjetljive na djelovanje aldosterona, no o izravnom djelovanju ADH na parenhim slinovnica za sada nema potvrde. Neki raniji radovi pokazali su određenu korelaciju između promjena protoka nestimulirane sline i ritmične sekrecije ADH, no bez jasne potvrde uzročno-posljedične povezanosti. Osim toga, ADH u bubrezima utječe na premještanje AQP2 između unutarstaničnoga prostora i stanične membrane, a izražaj toga tipa akvaporina nije utvrđen u duktalnim stanicama žlijezda slinovnica (8).

#### Zaključne primjedbe

Uz slinovnice i regulaciju njihova lučenja mogu se stvoriti određene predodžbe koje su logične, smislene, ali ne nužno potvrđene do sada stečenim znanstvenim spoznajama.


Primjerice, iako su podušne žlijezde najveće žlijezde slinovnice, ukupnom volumenu nestimulirane sline koja se izlučuje u usnu šupljinu doprinose s oko 20-25% (1).

Nadalje, iako simpatički i parasimpatički živčani sustav u mnogim tkivima/organima djeluju antagonistički, proizvode suprotne učinke (jedan djeluje poticajno, a drugi inhibicijski), to nije uvijek slučaj. U kontroli funkcije slinovnica, oba djeluju poticajno pri čemu ishodi podraživanja nisu posve jednaki pa se njihova aktivnost može smatrati komplementarnom, međusobno nadopunjujućom.

Kada je organizam izložen pojačanim mišićnim naporima, može doći do smanjenja protoka sline. Tomu može doprinijeti pojačano znojenje tijekom mišićnoga rada i posljedično smanjenje volumena vode u tijelu. Moglo bi se pretpostaviti kako bi svrha smanjenja salivacije tijekom mišićne aktivnosti mogla biti u tome da se umanjí gubitak vode iz tijela i time umanjí rizik od dehidracije. Međutim, na taj se način gubljenje vode iz tijela neće značajnije umanjiti jer je usna šupljina, iako otvorena prema van, početni dio probavnoga sustava i izlučena slina normalno se guta. U određenoj se mjeri može povećati gubljenje vode isparavanjem (i) s oralne sluznice zbog povećane plućne ventilacije i disanja na usta, no to izvjesno neće značajnije utjecati na volumnu ravnotežu radi relativno male površine usne šupljine. Ipak, smanjenje lučenja sline može pomoći smanjenju rizika od dehidracije na drugačiji način. Hiposalivacija i izmijenjen sastav sline koji prate mišićni rad, osobito uz pridruženo disanje na usta, proizvest će neugodan subjektivni osjećaj guste sline i/ili suhoće usta koji će pojačati svijest o potrebi za pijenjem i nadoknadom izgubljene tekućine kao temeljnim preduvjetom ponovne uspostave narušene volumne ravnoteže. Učinak aldosterona na izvodne kanaliće slinovnica doprinijet će zadržavanju soli u izvanstaničnoj tekućini što je također poželjno u ovakvim okolnostima. Koliki je kvantitativni doprinos tih procesa u povišenju osmolarnosti izvanstanične tekućine nije poznato, no osjetljivost slinovnica na

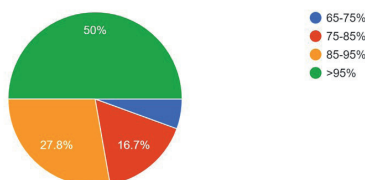
hormonske učinke aldosterona svakako ide u prilog promjenama osmolarnosti koje pobuđuju osjet žeđi. Iako se na prvi pogled čini logičnim da bi i ADH, djelujući mehanizmima nalik onima u bubrežnim kanalčićima, mogao doprinosti smanjenju protoka sline tijekom mišićnoga rada, nema potvrde za takav njegov utjecaj na volumen izlučene sline. Osobito se takav

utjecaj ADH na slinovnice čini logičnim ukoliko bi se njegovom svrhom smatralo smanjenje dodatnih gubitaka vode iz tijela u okolnostima kada je organizam dehidriran zbog pojačanog znojenja. Međutim, „sudbina“ vode koja se izlučuje slinovnicama i bubrežima posve je različita. Kako je već rečeno, slina (a time i voda) koja se izluči u usta normalno se guta i time osta-

je u tijelu. Voda koja se u bubrežima ne reapsorbira bit će izlučena urinom i time izgubljena za organizam pa ADH u bubrežima igra iznimno važnu ulogu u zadržavanju vode u tijelu u svim okolnostima u kojima je gubljenje vode ekstrarenalnim putevima pojačano i eventualno udruženo s nedostatnim unosom. 

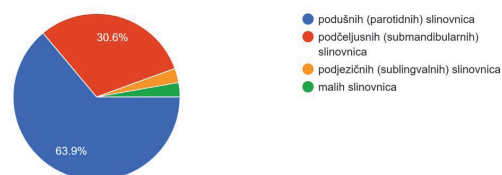
Koliki udio u sastavu sline čini voda?

36 responses



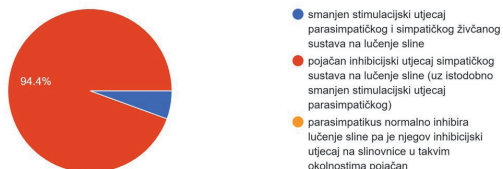
Od ukupnog volumena nestimulirane sline koja se u određenom vremenu izluči u usta, više od 50% potječe iz:

36 responses



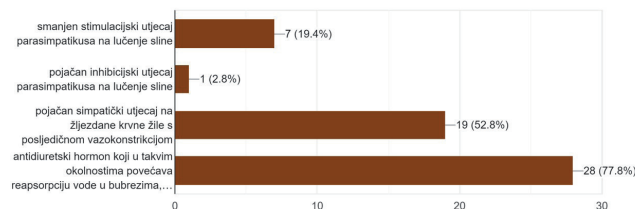
Koji od navedenih mehanizama bi najbolje objasnio smanjenje protoka sline i neugodan popratni osjećaj suhoće usta kao jedne od manifestacija treme pred javni nastup:

36 responses



Koji od navedenih mehanizama bi najbolje objasnio smanjenje protoka sline kod osobe koja je fizički aktivna i pojačano gubi vodu iz tijela znojenjem (moguće je odabrati više od jednog odgovora):

36 responses



Slika 1. Rezultati ankete o slinovnicama i regulaciji lučenja sline provedene među studentima šeste godine integriranoga studija dentalne medicine

## LITERATURA

- Hernández LM, Taylor MK. Salivary gland anatomy and physiology. In: Granger DA, Taylor MK, editors. Salivary bioscience: Foundations of interdisciplinary saliva research and applications. Springer Nature Switzerland AG; 2020. pp. 11-20.
- Levy Y, Onuchic JN. Water mediation in protein folding and molecular recognition. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2006;35:389-415
- Riveros-Perez E, Riveros R. Water in the human body: An anesthesiologist's perspective on the connection between physicochemical properties of water and physiologic relevance. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;26:1-8.
- Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. Updated ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2005.
- Armstrong LE, Johnson EC. Water intake, water balance, and the elusive daily water requirement. *Nutrients.* 2018;10(12):1928.

- Proctor GB, Carpenter GH. Salivary secretion: Mechanism and neural regulation. In: Ligtenberg AJM, Veerman ECI, editors. Saliva: Secretion and functions. Monographs in Oral Science. Vol 24. Basel: Karger; 2014. pp. 14-29.
- Garrett JR. The proper role of nerves in salivary secretion: A review. *J Dent Res* 1987;66(2):387-397.
- D'Agostino C, Elkashty OA, Chivasso C, Perret J, Tran SD, Delporte C. Insight into salivary gland aquaporins. *Cells.* 2020;9(6):1547.
- Ligtenberg AJM, Liem EHS, Brand HS, Veerman ECI. The effect of exercise on salivary viscosity. *Diagnostics (Basel).* 2016;6(4):40.
- Chicharro JL, Lucia A, Perez M, Vaquero AF, Urena R. Saliva composition and exercise. *Sports Med.* 1998;26:17-27.
- Mulic A, Bjørg Tveit A, Songe D, Sivertsen H, Skaare AB. Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. *BMC Oral Health* 2012;12:8.
- Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Walsh NP. Dehydration decreases saliva antimicrobial proteins important for muco-

- sal immunity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(5):850-859.
- Tanabe M, Takahashi T, Shimoyama K, Toyoshima Y, Ueno T. Effects of rehydration and food consumption on salivary flow, pH and buffering capacity in young adult volunteers during ergometer exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10:49.
- Ligtenberg AJM, Brand HS, van den Keijbus PAM, Veerman ECI. The effect of physical exercise on salivary secretion of MUC5B, amylase and lysozyme. *Arch Oral Biol.* 2015;60(11):1639-1644.
- Oberfield SE, Levine LS, Carey RM, Bejar R, New MI. Pseudohypoadosteronism: Multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(2):228-234.
- van Os CH, Kamsteeg EJ, Marr N, Deen PM. Physiological relevance of aquaporins: Luxury or necessity? *Pflugers Arch.* 2000;440(4):513-520.

# Mikrobiološka dijagnostika u parodontologiji

Dominik Štajdohar<sup>1</sup>  
dr. sc. Larisa Musić<sup>2</sup>

[1] student 4. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Današnji pristup terapiji bakterijskih bolesti uključuje najčešće jedan od dva smjera liječenja: kauzalno i simptomatsko. Mikrobiološka dijagnostika kao klinički alat za dijagnosticiranje uzročnika i primjenu adekvatne antibiotske terapije ipak (još uvijek) nije svakodnevni postupak u dentalnoj medicini. Antibiotska terapija najčešće se propisuje empirijski (iskustveno). Ima li, međutim, i koja je uloga mikrobiološke dijagnostike u kauzalnom parodontološkom liječenju?

Parodontitis je multifaktorijska bolest koja nastaje uslijed bakterijske disbioze u osjetljivog domaćina (1, 2). Kauzalno parodontološko liječenje (i.e. inicijalna, nekirurška parodontološka terapija) uključuje mehaničku instrumentaciju površine korijena zuba. Ta vrsta terapije smatra se **zlatnim standardom** u liječenju. Valja naglasiti da je antibiotska terapija u liječenju parodontitisa samo dodatan oblik terapije koji, ako se primjenjuje, slijedi tek **po završetku** mehaničke instrumentacije (o indikacijama dalje u tekstu). U većini slučajeva inicijalnom se terapijom postižu željeni rezultati kroz kontrolu infekcije, i.e. značajna redukcija broja parodontopatogena čime se eliminira prisutnost upale (3). Bez upotrebe antibiotika njome se postiže redukcija dubine džepova od 1 – 1.7 mm i zatvaranje do 74% džepova (4). Valja napomenuti da su posljednje Smjernice u liječenju parodontitisa stadija I – III jasno definirale da se rutinska upotreba antibiotika kao dodatne terapije uz nekirurško liječenje **ne** preporučuje, već se njihova upotreba može razmotriti u pojedinim kategorijama pacijenata (pa-

cijenti mlađe dobi s generaliziranim parodontitisom stadij III) (5).

Kod pacijenata kod kojih je izostao uspjeh nekirurške terapije te je prisutna progresija bolesti, mikrobiološka dijagnostiku može pružiti vrijedne informacije o uzročnicima. Nadalje, mješoviti biofilm sadrži bakterije koje se, između ostalog, razlikuju i u svojoj osjetljivosti na različite antibiotike, a ta saznanja mogu pomoći u individualiziranijem propisivanju antibiotika.

## Kako se uzima uzorak za mikrobiološku analizu?

Prikupljanje uzoraka subgingivnog plaka možemo izvršiti kiretama ili endodontskim papirnatim štapićima. Svaka od metoda ima svoje indikacije i varira u rezultatima. Npr. kirete će skupiti sav plak iz džepa, dok će štapić upiti samo površinski sloj (za koji se smatra da sadrži više patogena). Način uzorkovanja odabire kliničar ili se vodi preporukama institucije koja vrši analizu. Ako je namjera sakupiti plak smješten u apikalnijem području, kireta se smatra boljim instrumentom za sakupljanje uzorka od štapića. Uzorkovanje mora biti provedeno što opreznije kako bi se spriječila njegova kontaminacija. Stoga se mjesto s kojeg se uzima uzorak najprije očisti od supragingivnih naslaga i osuši. Zatim se, u slučaju da se koristi *paper point*, štapić uvodi do dna džepa te ostavi u džepu 10 sekundi, ili prema preporukama koje je dao laboratorij za analizu ili proizvođač korištenog komercijalnog testa. Štapić se pažljivo izvadi i odloži u sterilnu epruvetu s ili bez transportnog medija, ovisno o

metodi koju će koristiti laboratorij (6, 7) samples were taken first with a paper point and then with a curet at the same site (single-rooted teeth with probing depth >5 mm).

Video snimku načina uzorkovanja za analizu koja se vrši komercijalnim testom PET test (MIP Pharma GmbH, Blieskastel, Njemačka) možete pogledati skeniranjem QR koda koji se nalazi u sklopu članka.



QR kod. Skenirajte mobitelom za pogled video snimke uzimanja mikrobiološkog uzorka. Alternativno, unesite sljedeću poveznicu u internet preglednik: <https://www.youtube.com/watch?v=k98U9PrbOSI>

## Koje su postojeće metode za analizu mikrobioloških uzoraka?

Do danas je razvijeno više metoda laboratorijskih metoda za analizu uzorka biofilma. One uključuju mikroskopiju tamnog polja/fazni kontrast, bakterijske kulture, enzimatske i imunološke testove, testove za nukleinske kiseline i PCR (8, 9).

Prednost mikroskopije je što se ona u teoriji može izvoditi u samoj ordinaciji (ako ordinacija posjeduje mikroskop) i ne

zahtijeva posebna bojanja preparata. Tim postupkom promatraju se samo oblici bakterija i mogućnost njihove migracije stoga se ne mogu utvrditi točne vrste, no može se odrediti aktivnost džepa. Prisutnost nepomičnih koka i štapića govori u prilog manje, a spirohetaveće aktivnosti džepa. Kako ova metoda dijagnostike ne pomaže u određivanju antimikrobnog sredstva i predviđanju tijeka bolesti, nije u uobičajenoj primjeni. Jedna od njenih mogućih prednosti jest motivacija pacijenta kroz vizualni prikaz bakterija u vidnom polju mikroskopa (10, 11).

Kultiviranje bakterija smatra se zlatnim standardom u mikrobiologiji, no ova metoda ima i značajne prepreke za primjenu u parodontologiji. Njome se može odrediti i osjetljivost bakterija na antimikrobne lijekove što uvelike pomaže u daljnjoj terapiji. Ipak, kultivacija parodontopatogenih bakterija koje su ponajviše anaerobi predstavlja problem u vidu uzimanja, skladištenja i transporta uzoraka. Kolonije pojedinih vrsta dugo rastu te se vrlo teško uzgajaju na hranilištima (npr. spirohete). Kada uračunamo velike troškove, vrijeme i teškoću izolacije uzročnika ova metoda možda i nije najbolje rješenje (12, 13).

Bakterije koje sadrže enzim nalik tripsinu mogu se dokazati enzimatskim testovima (BANA test). Mehanizam testa je promjena boje papira impregniranog s N-benzoil-DL-arginin-2-naftilamidom (BANA) koji mijenja boju iz bezbojne u tamno plavu u ovisnosti o količini bakterija. Na tržištu je više testova različitih proizvođača, stoga se potrebno držati uputa tijekom testiranja. Sama reakcija traje 15-ak minuta i odvija se na 37°C u posebnim bočicama s reagensima. Test može biti negativan, slabo ili jako pozitivan što se procjenjuje intenzitetom boje. Relativno je lako izvediv, no ima i svoje nedostatke. Kako je cilj testa dokazati prisutnost (samo) *T. denticole*, *T.*

*forsythensis* i *P. gingivalis* lažno pozitivni rezultati koje daju neki manje patogeni organizmi smetaju dijagnostici, stoga ga je bolje koristiti u kombinaciji s još nekim metodama (14–16).

Imunološke metode daju ipak nešto više specifičnosti. U njih pripadaju testovi kao što je lateks aglutinacija, ELISA ili imunofluorescencija. Sve one se zasnivaju na reakciji antigen-antitijelo u kojemu je jedno od antitijela označeno. Na taj način dolazi u konačnici do uočavanja promjenive boje ako reakcija zadovoljava. ELISA je jedna od jednostavnijih metoda za izvedbu. Ovisno o načinu izvođenja radi se o „antigen capture“ ili „antibody capture“. Princip je sličan, a za izvođenje su potrebne obilježene podloge i set reagensa s antitijelima. Ovi testovi su jeftini, brzi i specifični na određene mikroorganizme. Nažalost, njihova dostupnost za ordinacije je upitna.

Molekularnobiološke se metode također smatraju visoko osjetljivima. U tom području danas se primjenjuju testovi hibridizacije nukleinskih kiselina i PCR.


Hibridizacija je zasnovana na sparivanju oligonukleotidnih ulomaka označenih radioaktivnim ili enzimatskim markerom s bakterijskim. Nakon razdvajanja i fragmentacije, bakterijska DNA (odnosno RNA) fiksira se za membranu te ju se izloži označenim ulomcima. Slijedi ispiranje nevezanih proba te analiza. Za ovu metodu nisu potrebne žive bakterije što je velika prednost, posebno u uvjetima duljeg transporta.

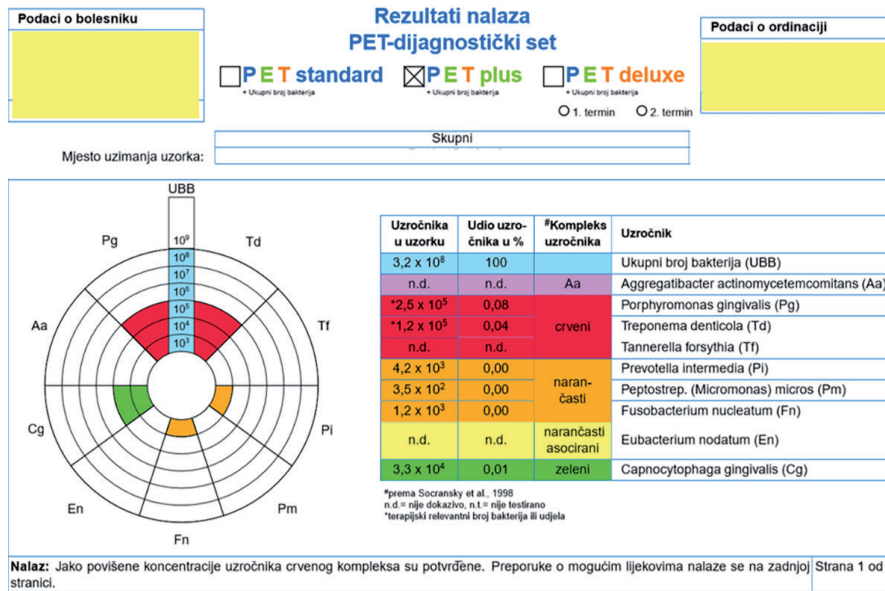
Lančana reakcija polimeraze ili PCR (engl. *polymerase chain reaction*) najosjetljiviji je od svih testova. Radi se metodi umnožavanja DNA u velik broj kopija pa čak i kad je uzorak veoma mali. DNA se razdvaja na visokoj temperaturi, veže s primerima i pomoću polimeraze otporne na toplinu udvostručuje. Tako dobivamo veću količinu DNA koja olakšava daljnju

analizu.

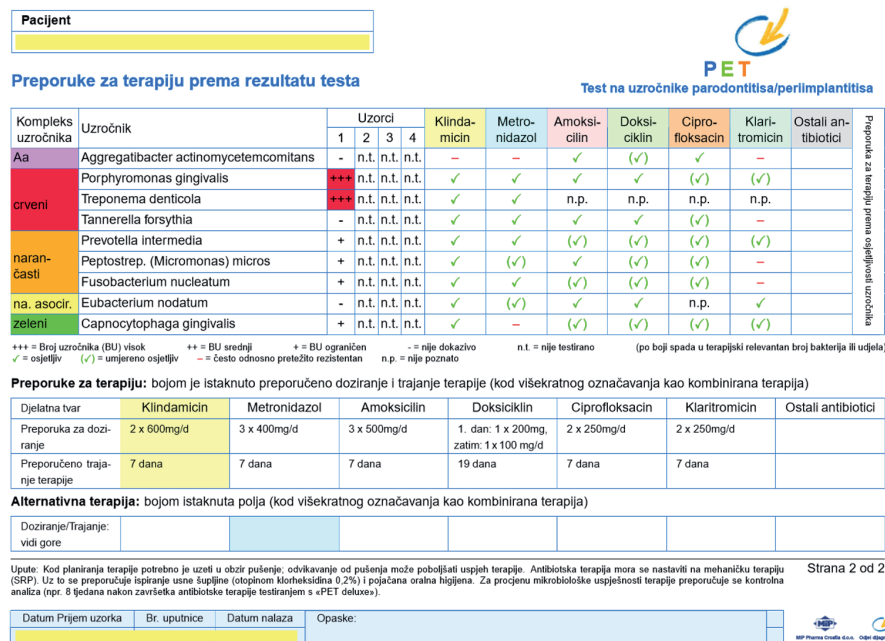
Ove zadnje dvije metode zahtjevnije su za izvođenje i vrše ih posebni laboratoriji. Rezultati su vrlo informativni. Rezultati daju podatak o broju bakterija u džepu (*real-time* PCR) i njihov udio u %. Uzorci i analiza može se učiniti za pojedini džep ili se uzorak može uzeti iz više džepova u ustima (grupni uzorak – najčešće najdublji džep u svako kvadrantu). Pojedine kompanije koje vrše taj tip analize sugeriraju i potrebu za antibiotikom te odabir antibiotika s obzirom na bakterijski sastav (17, 18). Primjer rezultata dobivenih ovim tipom analize prije i nakon terapije prikazan je na Slikama 1 i 2.

Zaključno, više je različitih metoda za mikrobiološku analizu koje se mogu primijeniti u kliničkom radu u parodontologiji. U liječenju kompleksnijih parodontoloških bolesnika i onih koji ne pokazuju znakove poboljšanja samom mehaničkom terapijom, treba razmisliti o korištenju ovih metoda, između ostalog iu svrhu individualiziranijeg antimikrobnog liječenja.

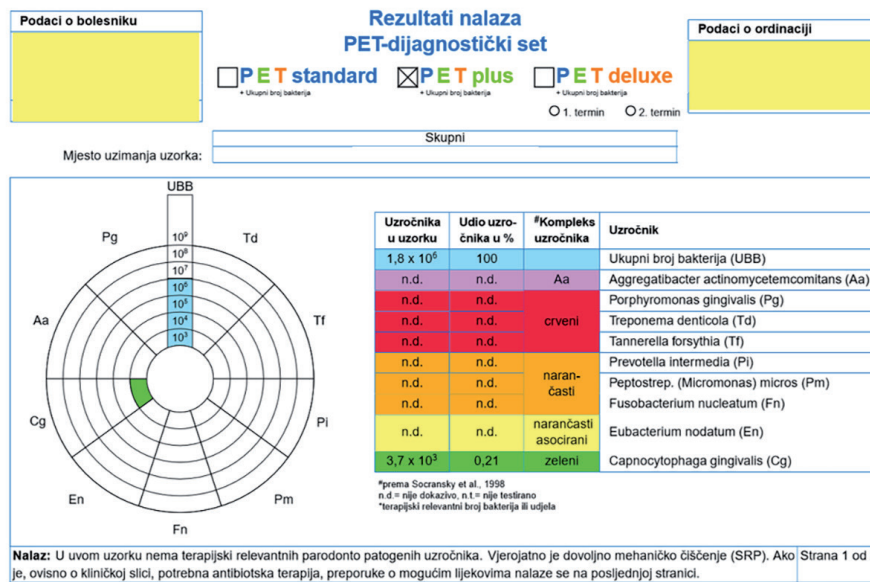
**Napomena:** Odabir i prikaz rezultata korištenog komercijalnog *real-time* PCR testa temeljeni su isključivo na njegovoj upotrebi na Zavodu za parodontologiju. Autori članka nisu ni na koji način povezani s proizvođačem testa. 



Slika 1. Rezultati mikrobiološke real-time PCR analize subgingivnog uzorka prije provedene nekirurške parodontološke terapije (prvi pregled – rujan 2020.) Koršten je PET test (MIP Pharma GmbH, Blieskastel, Njemačka). Nalaz ustupila dr. Musić.



Slika 2. Preporuke za antibiotsku terapiju prema rezultatu analize. Kliničar procjenjuje potrebu za dodatnom antibiotskom terapijom uz nekirurško liječenje (indikacije su veoma ograničene – konzultirati tekst članka).



**Slika 3.** Rezultati mikrobiološke real-time PCR analize subgingivnog uzorka nakon provedene nekirurške parodontološke terapije (re-evaluacija – prosinac 2020.) Vidljiva je značajna razlika u količini i udjelu prisutnih parodontopatogena. Nalaz ustupila dr. Musić.

## LITERATURA

- Socransky SS, Haffajee AD. The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *Journal of Periodontology*. 1992 Apr;63(4s):322–31.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134–44.
- Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol* 2000. 2017 Oct;75(1):152–88.
- Suvan J, Leira Y, Moreno Sancho FM, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul;47(S22):155–75.
- Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul;47(S22):4–60.
- Jervøe-Storm P-M, Alahdab H, Koltzsch M, Fimmers R, Jepsen S. Comparison of curet and paper point sampling of subgingival bacteria as analyzed by real-time

- polymerase chain reaction. *J Periodontol*. 2007 May;78(5):909–17.
- Renvert S, Wikström M, Helmersson M, Dahlén G, Claffey N. Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *J Periodontol*. 1992 Oct;63(10):797–801.
- Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2004;34:49–56.
- Listgarten MA. Microbiological testing in the diagnosis of periodontal disease. *J Periodontol*. 1992 Apr;63(4 Suppl):332–7.
- Listgarten MA, Schifter C. Differential dark field microscopy of subgingival bacteria as an aid in selecting recall intervals: results after 18 months. *J Clin Periodontol*. 1982 Jul;9(4):305–16.
- Greenstein G, Polson A. Microscopic monitoring of pathogens associated with periodontal diseases. A review. *J Periodontol*. 1985 Dec;56(12):740–7.
- Eick S, Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*. 2002 Jul;29(7):638–44.
- Rosenberg ES, Torosian JP, Hammond BF, Cutler SA. Routine anaerobic bacterial cul-

- ture and systemic antibiotic usage in the treatment of adult periodontitis: a 6-year longitudinal study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1993;13(3):213–43.
- Bretz WA, Lopatin DE, Loesche WJ. Benzoyl-arginine naphthylamide (BANA) hydrolysis by *Treponema denticola* and/or *Bacteroides gingivalis* in periodontal plaques. *Oral Microbiol Immunol*. 1990 Oct;5(5):275–9.
- Loesche WJ, Kazor CE, Taylor GW. The optimization of the BANA test as a screening instrument for gingivitis among subjects seeking dental treatment. *J Clin Periodontol*. 1997 Oct;24(10):718–26.
- Kozlovsky A, Gordon D, Gelernter I, Loesche W, Rosenberg M. Correlation between the BANA Test and Oral Malodor Parameters. *J Dent Res*. 1994 May;73(5):1036–42.
- Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*. 2006 Jun;27(2–3):95–125.
- Deepak S, Kottapalli K, Rakwal R, Oros G, Rangappa K, Iwahashi H, et al. Real-Time PCR: Revolutionizing Detection and Expression Analysis of Genes. *Curr Genomics*. 2007 Jun;8(4):234–51.

# Autotransplantacija trećih molara u djece i adolescenata te prikaz slučaja

Mihaela Vrebač<sup>1</sup>  
doc. dr. sc. Ivan Salarić<sup>2</sup>

[1] studentica 4. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Uvod

Prvi trajni kutnjaci zbog svog ranog i sporog nicanja u kontaminiranoj sredini često prvi gube vitalitet te često s njima započne gubitak trajnih zubi (1). Studije pokazuju da se oko 10% prvih trajnih kutnjaka ekstrahira prije dvanaeste godine života, a 40% prije dvadesete godine (2, 3). Najčešći razlog ekstrakcije trajnih molara je opsežna karijesna lezija zbog koje je onemogućeno adekvatno endodontsko liječenje (3). Često takvi pacijenti, zbog dobi ili financijskih razloga, nisu kandidati za postavljanje dentalnih implantata i izradu mostova. Metodom autotransplantacije trećih molara u djece i adolescenata omogućuje se daljnja funkcija žvačnog sustava, održavanje volumena alveolarne kosti i nadopuna estetskog nedostatka.

## Autotransplantacija zuba

Pojam autotransplantacija zuba obuhvaća kirurški postupak pri kojem se zub pojedinca premješta iz primarne alveole u drugu alveolu unutar iste ili suprotne čeljusti. Glavni cilj ove terapije je zamijeniti izgubljeni zub ili zub indiciran na ekstrakciju s drugim zubom koji u svom primarnom području nema funkciju. M.L. Hale je 1954. godine prvi puta opisao tehniku autotransplantacije zuba zbog tadašnje velike prevalencije gubitka prvih trajnih molara kod djece i adolescenata (4). Dvije godine kasnije, H.M. Miller je opisao autotransplantaciju zametka trećeg molara na mjesto prvog molara (5). Mnoga daljnja klinička istraživanja pokazala su vrlo raznolike rezultate uspješnosti zahvata autotransplantacije različitih zubi što nam

govori da je autotransplantacija zuba vrlo osjetljiv zahvat s visokom stopom uspješnosti (oko 95%) koji ovisi o iskustvu kliničara te tehnici kojom se izvodi (6, 7).

## Zub donor i mjesto implantacije

S obzirom na stupanj razvoja, autotransplantaciju možemo podijeliti na autotransplantaciju zubnog zametka i autotransplantaciju zrelih zuba (8).

Poželjno je prilikom ekstrakcije očuvati Hertwigovu ovojnicu i omogućiti adekvatan rast i razvoj korijena zuba donora (9, 10). Idealni donor je treći molar kojem se završetak razvoja korijena ostvaruje u periodu od 18 do 24 godine kada se najčešće i pojavljuje rani gubitak trajnog molara (11).

Zub donor sa završenim razvojem korijena ekstrakcijom gubi krvožilnu vezu pulpe, a manja veličina apeksnog otvora otežava revaskularizaciju na mjestu implantacije (12). Pretpostavka je da će kod transplantacije zuba sa završenim rastom i razvojem korijena doći do nekroze pulpe te se tada savjetuje provesti endodontsko liječenje zuba dva tjedna nakon kirurškog zahvata (9, 10, 13-15). Najčešće se kao zreli donori koriste zubi od manje vrijednosti (treći molari, ektopični pretkutnjaci i ocnjaci) koji moraju imati prikladan morfološki oblik korijena kako bi se omogućila atraumatska ekstrakcija (9, 10, 12).

Mjesto implantacije može biti alveola s prethodno izvađenim zubom ili kirurški oblikovana alveola koja treba biti optimalne širine, bez prisustva akutne infekcije ili kronične upale (10).

## Indikacije i kontraindikacije

Glavna indikacija autotransplantacije je nemogućnost protetske ili restaurativne terapije određenog zuba. Najčešći uzrok gubitka trajnih molara je opsežan karijes kojeg nije moguće endodontski liječiti (3). Takav zub podložan je frakturama i resorpciji korijena.

Kontraindikacije za autotransplantaciju su: nedostatak kosti u alveoli na mjestu implantacije, komplicirana ekstrakcija donorskog zuba te zubi s parodontnom bolešću i gubitkom pričvrsta većim od 1/3 površine korijena (12).

## Dijagnostika i plan terapije

Prije odluke o terapiji treba se utvrditi morfologija i status razvoja zuba donora. CBCT snimkom možemo promatrati 3D prikaz mjesta implantacije, odrediti kompatibilnost te prema morfologiji korjenova procijeniti mogućnost traume prilikom ekstrakcije zuba donora. Danas postoje dodatne metode vizualizacije ishoda terapije kao što su CARP (*computer-aided rapid prototyping*) modeli ili 3D kirurške šablone. CARP modeli su replike zuba izrađene 3D printerom prema CBCT snimci. CARP model je identične morfologije i dimenzije zuba donora, a pomoću njega provjeravamo kompatibilnost zuba i alveole. Na taj način se reducira ekstraalveolarno vrijeme, smanjuje broj pokušaja ugradnje zuba u umjetno oblikovanu alveolu te se izbjegavaju jatrogena mehanička oštećenja parodontnog ligamenta (16). Kirurškim šablonama, koje se postavljaju na okluzalne površine susjednih zuba oko

mjesta implantacije, možemo odrediti poziciju i smjer uvođenja zuba donora u alveolu ili smjer svrdla za pripremu umjetno stvorene alveole (17).

### Prijeoperacijska priprema

Profesionalna preliminarna oralna higijena je više nego poželjna, a obuhvaća uklanjanje plaka, zubnog kamenca te dezinfekciju kirurškog polja klorheksidinom (18). Sat vremena prije operacije se propisuje antibiotska profilaksa - Amoksicilin/Klavulonska kiselina ili Klindamicin koju pacijent nastavlja uzimati idućih sedam dana (10, 15). Plotino i suradnici tvrde da sistematska antibiotska profilaksa i terapija smanjuju stopu neuspjeha prilikom autotransplantacije zuba sa završenim razvojem korijena i pojavu infekcijom uzrokovane resorpcije korijena (18). S druge strane, Rohof i suradnici navode da primjena antibiotika nema utjecaj na sam ishod terapije kod autotransplantacije zubnih zametaka i zuba s nedovršenim razvojem korijena (7, 18).

### Kirurški postupak

Prije zahvata potrebno je anestezirati kirurško područje. Mjesto implantacije se priprema ekstrakcijom zuba zajedno s uklanjanjem upalnog granulacijskog tkiva i interradikularnog septuma. Ako u alveoli nema upalnog sadržaja, preskačemo postupak kohleiranja kako bi se zadržale postojeće parodontne stanice u alveoli (12). U slučaju nedostatka zuba na mjestu implantacije, alveola se umjetno modelira mikromotorom s hlađenjem fiziološkom otopinom (10, 12). Korištenje poluga treba biti kontrolirano i pod lakim pritiskom. Zubni vrat se primi s kliještima kojima izvodimo rotacijske pokrete i kontrolirane luksacije, dok je kod otežane ekstrakcije potrebna osteotomija (12, 18). Kod impaktiranih i retiniranih zuba donora, ekstrakciju vršimo metodom alveotomije. Tijekom ekstraoralne manipulacije, kiruršku površinu treba održavati mokrom

redovitim navodnjavanjem sterilnom fiziološkom otopinom (13, 18). Ukupno ekstraoralno vrijeme manipulacije je kritični faktor za dugoročni ishod liječenja i sprječavanja oštećenja parodontnog ligamenta. Neuspjeh terapije se očituje ekstraoralnom manipulacijom dužom od 15-30 minuta (12, 18).

Prilikom transplantacije zuba donora u pripremljenu alveolu bitno je da ulazak u alveolu ne bude forsiran i bude bez pritiska, a ako je potrebno, zub se može i rotirati (10, 13, 15). U pravilu, dobra adaptacija je omogućena kada postoji slobodan prostor 1 do 2 mm između alveolarne kosti i cementa korijena što osigurava mjesto budućeg parodonta (19). Zub donora mora se postaviti u infraokluziju bez pritiska na vršak korijena i alveolu. Da bi zub ostao u transplantiranom položaju, potrebno ga je fiksirati. Fiksacija ne smije biti prečvrsta, kako bi se omogućili blagi pomaci zuba koji stimuliraju regeneraciju stanica parodonta. Armstrong i O' Reilly su u preglednom radu analizirali kliničke slučajeve transplantacije s različitim tehnikama stabilizacije zuba (13). Najčešće opisane tehnike stabilizacije transplantiranih zubi bile su fiksacija žičano kompozitnim splintom i kirurškim šavovima. Kod većine autora, žičano kompozitni splint uklanjao se 7 do 10 dana poslijeoperativno (kod nekih autora fiksacija je ostavljena i do 6 tjedana), dok se kod fiksacije zubi šavovima skidanje istih obavljalo nakon 1 do 2 tjedna. Pojedini autori pokazali su višegodišnju uspješnost transplantacije zuba bez poslijeoperativne fiksacije (10, 13, 19).

### Poslijeoperacijski tretman

Pacijentu savjetujemo mekšu hranu i ispiranje usne šupljine klorheksidinskom otopinom u periodu od dva tjedna (10, 13, 15). Propisujemo analgetik i sustavni antibiotik kroz sedam dana. Prva klinička i radiografska kontrola provodi se nakon 2 dana. Daljnje kontrolne preglede vrši-

mo nakon jednog tjedna, jednog mjeseca, tri mjeseca, šest mjeseci, godinu dana te nakon toga jednom godišnje. Kod zubi sa završenim razvojem korijena, endodontski tretman treba započeti 2 tjedna nakon operacije. Zub s nedovršenim apeksnim otvorom treba redovito kontrolirati te provoditi testove senzibiliteta i vitaliteta kako bi se na vrijeme otkrila moguća nekroza pulpe (10, 12, 14, 15).

### Cijeljenje parodonta i alveolarne kosti

Uspješno cijeljenje parodonta uvjetuje i uspješnu autotransplantaciju. Atraumatskim pristupom, dobrim hidriranjem zuba donora fiziološkom otopinom i malim vremenom manipulacije omogućujemo vitalnost parodontnih stanica i blagu upalnu reakciju unutar alveole nakon transplantacije (9). Stanice parodontnog ligamenta mogu se diferencirati u fibroblaste, cementoblaste i osteoblaste. Cementoblasti potiču stvaranje dentina i nastavak rasta korijena, dok osteoblasti induciraju koštano cijeljenje i stvaranje lamine dure oko transplantata. Uspješnost parodontnom cijeljenju pridonose i progenitorske stanice u koštanom zidu svježe poslijeekstrakcijske alveole (9, 10).

### Uspješnost terapije

*„Autotransplantacija se smatra uspješnom ako postoji:*

Pozitivan vitalitet, normalan parodontni ligament i normalan razvoj korijena.

Endodontski tretiran zub, normalan parodontni ligament i normalan razvoj korijena.

Pozitivan vitalitet, normalan parodontni ligament i skraćen razvoj korijena.

Cijeljenje okolne kosti.” (6)

Ishod terapije je neuspješan ako je došlo do nekroze pulpe i resorpcije korijena (6, 10, 12, 19). Izostanak nekroze ide u prilog zubima čiji su korijenovi dostigli optimal-



nu duljinu ( $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$  ukupne duljine) (10, 12, 13). Manja duljina korijena od optimalne ugrožava njegov daljnji rast i razvoj, dok prevelika može uzrokovati zadiranje u vitalne strukture (maksilarni sinus ili n. alveolaris inferior). Širina apikalnog otvora koja je veća od 1 mm i kraće vrijeme manipulacije uvjetuje bolju uspješnost revaskularizacije pulpe (9, 10).

Kontrolnim radiološkim snimkama provjerava se moguća resorpcija korijena koja se, ako se pravovremeno otkrije, može spriječiti endodontskim liječenjem kalcijevim hidroksidom ili mineraltrioksid agregatom (10). Potpuno cijeljenje parodontna očekujemo 8 tjedana nakon operacije, a očituje se odsutnošću resorpcije korijena i vidljivošću lamine dure na rendgenskoj snimci (10, 12, 14, 19). Nedostatak novostvorenog parodontnog ligamenta označava ankilozu, a uzrok tomu mogu biti ozljeda parodontnog ligamenta tijekom transplantacije (oštećenje cementa), mehaničko oštećenje dodirivanjem korijena transplantata ili rigidan splint. Ankilozu se klinički očituje metalnim zvukom zuba na perkusiju, a radiološki je vidljiva četiri mjeseca do godinu dana poslijeoperativno (10, 19).

#### Uloga u ortodonciji

Kod djece i adolescenata s nedostatkom zuba u jednom te kompresijom zubi u drugom području autotransplantacija zuba je poželjna terapija. Najčešće se izvodi transplantacija pretkutnjaka na mjesto sjekutića (20). S obzirom na to da

je uspješnost terapije povezana s nedovršenim rastom korijena zuba, zahvat je poželjno izvesti u vrijeme mješovite denticije, osim u slučaju izgubljenih prvih molara, gdje se transplantacija umnjaka izvodi za vrijeme trajne denticije. Opće je prihvaćeno da se bilo koji zub s ozljedom PDL-a ne smije ortodontski premještati najmanje 6 mjeseci nakon traume. Kako u ovu kategoriju spadaju i transplantirani zubi, svako ortodontsko liječenje trebalo bi odgoditi 6 mjeseci nakon transplantacije zuba (15, 18).

#### Mogućnost zatvaranja oroantralne komunikacije

Kitagawa i suradnici su 2003. godine opisali dva klinička slučaja zatvaranja oroantralne komunikacije autotransplantacijom trećeg molara (21). Osim imedijatnog zatvaranja oroantralne komunikacije, ovom metodom se izbjegla naknadna protetska opskrba izgubljenog zuba. Nakon transplantacije zuba donora, nije došlo do revaskularizacije i reinervacije parodontna na mjestu oroantralne komunikacije zbog čega je naknadno izvedeno endodontsko liječenje.

Potreban je veći broj istraživanja o zatvaranju oroantralne komunikacije pomoću zubnog autotransplantata kako bi se raspravljalo o opravdanosti i uspješnosti ovakvog liječenja.


#### Prikaz slučaja

Djevojka stara 17 godina dolazi na Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fa-

kulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta, KB Dubrava, radi ekstrakcije zuba 37 s dubokim karijesom distoaproksimalnog dijela krune zuba te karijesom korijena zuba 37 (Slika 1.). Snimljen je ortopantomogram na kojem se uočava impaktirani zub 38 s nezavršenim rastom i razvojem korjenova (Slika 2.). Djevojka negira sistemske bolesti, uzimanje lijekova i alergije te pristaje na autotransplantaciju zuba 38 na mjesto 37 što potvrđuje potpisivanjem suglasnosti za zahvat.

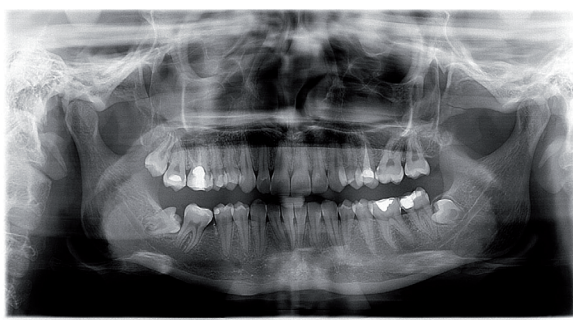
Zub 37 je ekstrahiran i prikazana je kruna zuba 38 (Slika 3.). Nakon alveolotomije zuba 38 i ekstrakcije zuba 37 (Slika 4.), kirurški se modelirala alveola zuba 37 prema obliku zuba 38 (Slika 5.). Postavio se kompozitno-žičani splint i ostavio 3 tjedna (Slika 6.). Dva dana nakon operacije snimljen je prvi kontrolni ortopantomogram (Slika 7.) te još jedan nakon 2 mjeseca (Slika 8.) na kojem se uočava stvaranje nove kosti distalno od transplantiranog zuba.

#### Zaključak

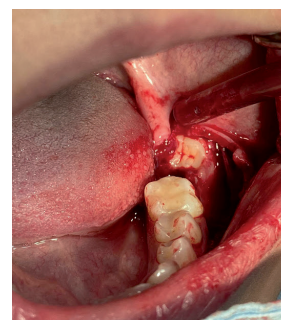
Autotransplantacija zuba predstavlja pristupačnu i podcijenjenu metodu nadomještanja gubitka trajnog zuba. Uspješnost ovog zahvata je visoka, ali ona ovisi o iskustvu kliničara, morfologiji zuba i dobi pacijenta. Stoga, kada je indicirana, ovaj tip liječenja predstavlja opravdanu i adekvatnu opciju nadomještanja izgubljenog trajnog zuba. 



Slika 1. Duboki karijes zuba 37



Slika 2. Inicijalni ortopan



Slika 3. Stanje nakon ekstrakcije zuba 37 i alveolotomija zuba 38



Slika 4. Povoljan oblik zuba 38 i ekstrahirani zub 37



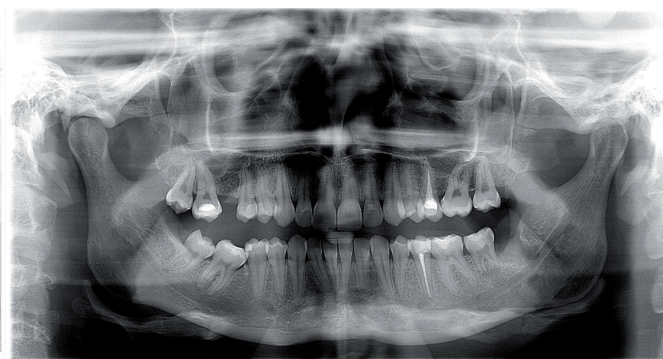
Slika 5. Kirurško modeliranje alveole za implantaciju



Slika 6. Transplantirani zub 38 na mjesto 37 i fiksacija žičano kompozitnim splintom



Slika 7. Ortopantomogram dva dana nakon transplantacije zuba 38 na mjesto 37



Slika 8. Ortopantomogram 2 mjeseca nakon transplantacije zuba 38 na mjesto 37

## LITERATURA

- Najžar-Fleger D, Valentak Lj. Epidemiološko ispitivanje stanja prvih trajnih kutnjaka u adolescenata. Acta stomatologica Croatica. 1996;30(3):215-221.
- Tomić-Solar N. Morfologija zubi. Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
- Šota A. Prevencija i liječenje ranog gubitka prvog trajnog kutnjaka [diplomski rad]. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju. 2016. 47p.
- Hale ML. Autogenous transplants. The Journal of the American Dental Association. 1954;49(2):193-198.
- Miller HM. Transplantation and reimplantation of teeth. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1956;9(1):84-95.
- KvintS, et al. Autotransplantation of teeth in 215 patients: a follow-up study. Angle Orthodontist. 2010; 80(3): 446-451.
- RohofEC, KerdijkW, JansmaJ, LivasC, RenY. Autotransplantation of teeth with incomplete root formation: a systematic review and meta-analysis. Clinical oral investigations. 2018;22(4):1613-1624.
- Miše I. Oralna kirurgija. Jugoslavenska medicinska naklada, 1983.
- Tsukiboshi M. Autotransplantation of teeth: requirements for predictable success. Dental Traumatology. 2002;18(4):157-180.
- Mudričić I, Filipović-Zore I. Autotransplantacija zuba. Sonda 2012;13(24):45-47.
- Brkić H, Dumančić J, Savić Pavićini, Vodanović M. Biologija i morfologija ljudskih zuba. Zagreb: Naklada Slap, 2016.
- Čurković A. Autotransplantacija zuba [diplomski rad]. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zavod za oralnu kirurgiju. 2018. 40p.
- ArmstrongL, O'Reilly C, Ahmed B. Autotransplantation of third molars: a literature review and preliminary protocols. British dental journal. 2020; 228(4):247-251.
- KafourouV, TongHJ, DayP, HoughtonN, SpencerRJ, DuggalM. Outcomes and prognostic factors that influence the success of tooth autotransplantation in children and adolescents. Dental Traumatology. 2017; 33(5): 393-399.
- Park, JH, Tai K, HayashiD. Tooth autotransplantation as a treatment option: a review. Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2010;35(2):129-135.
- Lee SJ, Kim E. Minimizing the extra-oral time in autogeneous tooth transplantation: use of computer-aided rapid prototyping (CARP) as a duplicate model tooth. Restorative dentistry & endodontics. 2012;37(3):136.
- Abella F, et al. Outcome of autotransplantation of mature third molars using 3-dimensional-printed guiding templates and donor tooth replicas. Journal of endodontics. 2018;44(10):1567-1574.
- PlotinoG, et al. Clinical procedures and outcome of surgical extrusion, intentional replantation and tooth autotransplantation: a narrative review. International endodontic journal. 2020;53(12):1636-1652.
- MendesRA, Rocha G. Mandibular third molar autotransplantation: literature review with clinical cases. J Can Dent Assoc. 2004;70(11): 761-6.
- ProfitWR, FeildsHW, SarverDM. Ortodoncija, prijevod 4 izdanja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2010.
- Kitagawa Y, Sano K, Nakamura M, Ogasawara T. Use of third molar transplantation for closure of the oroantral communication after tooth extraction: a report of 2 cases. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2003;95(4):409-415

## Kompjutorski navođena implantologija

Roko Bjelica, dr. med. dent.<sup>1</sup>  
prof. dr. sc. Irina Filipović Zore<sup>2</sup>

[1] diplomirao u akademskoj godini 2019./2020.

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Pregled razvoja

Dentalna implantologija u današnje je vrijeme neizostavna grana dentalne medicine koja se bavi rehabilitacijom djelomično i potpuno bezubih pacijenata. Razvija se veoma brzo i neprestano dolazimo do novih spoznaja i saznanja koja značajno doprinose kliničkom radu (1). Moderni trendovi uključuju skraćivanje vremena potrebnog za potpunu rehabilitaciju, minimalno invazivan kirurški protokol implantacije te povećanje preciznosti ugradnje dentalnih implantata. Reprodukcijski položaj, kuta i dubine implantata na način kako je odabrano i planirano u dijagnostičkoj fazi predstavlja najveći izazov za doktora dentalne medicine i upravo je nepravilno postavljanje implantata jedna od najčešćih komplikacija terapije. Pravilnom postavom implantata omogućen je povoljan prijenos sila na implantate i buduću protetsku suprastrukturu i posljedično odgovarajući estetski ishod terapije. Implantat mora biti odgovarajućeg položaja i nagiba u odnosu na postojeće i antagonističke zube te količinu i kvalitetu kosti. Također, uvjet koji mora biti ispunjen je očuvanje okolnih anatomskih struktura. Takav pristup zovemo *protetički vođenom implantacijom* (2). Upravo je kirurška vodilica ili šablona „prijenosni uređaj“ kojim je postignuta što vjernija postava implantata u planirani položaj. Rječnik protetskih pojmova definira kiruršku vodilicu kao vodilicu koja se koristi za pravilno postavljanje implantata u pravilnom nagibu i na pravome mjestu (3). Lambert J. Stumpel tvrdi da je najveći izazov u postavljanju implantata njihovo pravilno pozicioniranje, a smatra

se jednim od pionira uvođenja kirurških vodilica izrađenih prema rendgenskim snimkama (4). U početku su se vodilice izrađivale na gipsanim modelima, no gips je tvrd materijal i ne daje podatke o rezilijenciji i debljini sluznice te topografiji podležće kosti. Uzimajući u obzir uvjet očuvanja okolnih anatomskih struktura pri postavi implantata, gipsani model ne daje nikakvu informaciju o strukturama unutar kosti, krvožilnoj mreži ni o anatomskim referentnim točkama. Metoda kojom se vodilo računa o navedenim strukturama bila je isključivo dvodimenzionalna slika (4). Razvoj informatičke tehnologije dao je izniman doprinos svim granama medicinske struke, pa tako i dentalnoj implantologiji. Utjecaj moderne računalne tehnologije vidljiv je ponajviše u preciznom planiranju implantološke terapije. Pravu revoluciju u planiranju i vjerojatno najvažniji utjecaj na razvoj planiranja i kirurškog protokola donosi 3D snimanje i *Computer Aided Design / Computer Aided Manufacturing (CAD/CAM)* tehnologija koja, uz 3D snimku i odgovarajući računalni program, omogućava izradu preciznih kirurških vodilica. Uvođenjem *Cone Beam Computer Tomography (CBCT-a)* u stomatološku praksu omogućen je vrlo kvalitetan trodimenzionalni prikaz kraniofacijalnih struktura, uz razmjerno niske doze zračenja i prihvatljivu cijenu. Razvoj odgovarajućih računalnih programa za planiranje postave dentalnih implantata, uz CBCT, dao je potpuno nove smjernice u implantološkoj terapiji. Konačno, razvijene su kompjutorski izrađene kirurške vodilice (CAD/CAM tehnologijom), koje se izrađuju na

temelju podataka CBCT-a odgovarajućeg pacijenta. Takav pristup čini kompjutorski navođenu implantologiju pouzdanom metodom koja osigurava predvidljiv pristup kliničaru, od samog planiranja implantacije do konačnog protetskog rješenja (5).

Kompjutorski vođenu implantološku terapiju nužno je uključiti u opće planiranje liječenja kako bi kliničar utvrdio je li provedba takvog tipa terapije moguća. Inicijalna dijagnostika se ne razlikuje od klasičnog pristupa u dentalnoj medicini te uključuje detaljan klinički pregled i radiografsku analizu. Prije odluke o korištenju vodilice potrebno je provjeriti ima li pacijent dovoljnu visinu međučeljusnog prostora kako bi se vodilica mogla unijeti u usta i obrnuto. Uzimajući u obzir sve navedene parametre, planira se terapija i radi CT/CBCT dijagnostikama.

Dva su glavna sustava kompjutorski vođene implantološke terapije: statički i dinamički.

### STATIČKA TEHNIKA

#### Radiografska vodilica

Nakon provedene inicijalne dijagnostičke faze, kliničar određuje potrebu za izradom radiografske vodilice. Radiografska vodilica ili šablona jest radiopaktni duplikat planiranog privremenog protetskog rada koji pacijent nosi u ustima tijekom snimanja. Omogućuje prijenos protetske informacije u CBCT podatke i time je osigurana protetički vođena ugradnja implantata. Potreba za izradom određena je brojem izgubljenih zuba. Obično se za nedostatak manjeg

broja zuba (< 3) izrađuju virtualni zubi u odgovarajućem softverskom programu za kompjutorski vođenu implantaciju. To znači da je izrada radiografske vodilice indicirana u slučajevima djelomične bezubosti gdje nedostaje velik broj zuba te kod potpune bezubosti. Ipak, izrada radioopakne radiografske vodilice je najpreciznije rješenje za ispravnu angulaciju i planirani položaj implantata (6). Nakon izrade radiografske vodilice danas se najčešće izvodi CBCT snimanje tehnikom dvostrukog skeniranja (double scan protokol). To znači da se napravljena vodilica skenira izvan usne šupljine, a potom se obavlja CBCT snimka vodilice pozicionirane u ustima pacijenta. Vrlo je važno da se pri snimanju vodilice u ustima ona nalazi na željenom mjestu te da savršeno priliježe uz sluznicu ako je riječ o bezuboj čeljusti, ili na preostale zube i sluznicu u slučaju djelomične bezubosti. Kako bi se osigurao stabilan položaj vodilice, izrađuje se fiksator zagriža ili silikonski indeks koji fiksira radiografsku vodilicu i stabilizira gornju i donju čeljust za vrijeme snimanja (7).

#### Izrada kirurške vodilice

Nakon CT ili CBCT snimanja stomatolog može u potpunosti upravljati slikovnim podacima i precizno očitati sve potrebne informacije u sve tri ravnine. U toj, dijagnostičkoj, fazi očitavanja snimke kliničar dobiva detaljan uvid u anatomske strukture i morfološke karakteristike (n. alveolaris inferior, sinusna šupljina, septum sinusa, korijen zuba, gustoća kosti). Slijedi planiranje terapije vođeno protetskim aspektom jer stomatolog određuje oblik i izgled završnog rada na temelju podataka dobivenih radiografskom vodilicom. Na osnovi svih navedenih informacija virtualno se planira položaj i nagib implantata. Automatski se izračunava razmak između implantata i željene strukture ili drugog implantata. Moguće je izračunati dimenzije alveolar-

nog grebena i odmah odrediti postoji li potreba za augmentacijom. Također, postoji mogućnost praćenja tijeka nazopalatinalnog ili donjeg alveolarnog živca. U gornjoj čeljusti, maksilarni sinus i njegova složena anatomija često su važna stavka u planiranju implantološke terapije. Ovakav pristup omogućuje jasan prikaz anatomije i dimenzija sinusa, prikaz maksilarne arterije te prisutnost septa. Takav trodimenzionalan uvid u položaj, dubinu implantacije i nagib dentalnih implantata daje precizan i potpuni plan liječenja (8).

Slijedi planiranje virtualne kirurške vodilice i slanje datoteke u elektroničkom obliku za njezinu izradu. Vodilice se pomoću CAD/CAM sustava izrađuju 3D printanjem ili glodanjem. Metode brze proizvodnje (engl. Rapid prototyping, RP) su metode 3D printanja koje se sve više koriste u novije vrijeme u praksi. Najrasprostranjenija i najpoznatija RP metoda koja se koristi u printanju kirurških vodilica je stereolitografija (SLA). SLA aparat sastoji se od posude u kojoj je fotopolimerizirajuća smola i lasera koji je montiran na postolje iznad posude. Laserske zrake izazivaju polimerizaciju smole u slojevima poprečnog presjeka debljine 1 mm. Kako se jedan sloj polimerizira, postolje se pomiče 1 mm prema dolje i laserske zrake polimeriziraju novi sloj. SLA aparat polimerizira smolu referirajući se na računalne podatke o planiranom položaju i dimenziji implantata. Time se dobije cilindrična šupljina koja po dimenzijama i poziciji odgovara kompjutorski dizajniranom virtualnom implantatu (9). Tehničar ukloni višak smole, ako je to potrebno, te postavlja cijevi od nehrđajućeg čelika u formirane šupljine koje time postaju prave kirurške vodilice za svrdla tijekom implantacije.

Opisana tehnika danas se smatra starijom jer je u međuvremenu razvijena tehnika u kojoj kliničar više ne mora uzimati klasičan otisak i ne moraju se

izlijevati sadreni modeli. Posljedično, nema niti wax-upa te se ne izrađuje radiografska vodilica. Intraoralna kamera zamijenila je uzimanje otiska i potrebu za izradom dijagnostičkih modela. Takav pristup doveo je do modificiranog protokola izrade kirurške vodilice.

Pri skeniranju intraoralnom kamerom nužno je skenirati ozubljene i neozubljene dijelove čeljusti, ali i suprotnu čeljust te zabilježiti međučeljusne odnose. Podatci dobiveni intraoralnom kamerom pohranjuju se u STL formatu. Napravi se CBCT snimak širokim poljem (10 x 5 cm), kako bi se moglo obaviti što preciznije preklapanje sa snimkama zabilježenim intraoralnim skenerom. Slijedi softverska obrada podataka, a važno je navesti da se razlikuju dvije vrste softvera: protetički CAD, za virtualni wax-up, i kirurški CAD koji služi za 3D planiranje ugradnje implantata i oblikovanje kirurške vodilice. STL podatci prebacuju se u protetički CAD, planira se kirurška vodilica prema virtualnom wax-upu te susjednim i antagonističkim zubima (10).

Nakon zadovoljenog protetskog aspekta, u istom se formatu plan terapije prebacuje u kirurški CAD. U toj se fazi vrši preklapanje čeljusti skeniranih u STL formatu i CBCT slika te se provjerava točnost preklapanja referentnih točaka i površina. To je vrlo važna i osjetljiva faza jer se pogreške u preklapanju odražavaju na pravilan dosjed šablone. Identificiraju se sve anatomske strukture koje su bitne za planiranje položaja implantacije i određuje se položaj panoramske krivulje u svrhu dobivanja željenih poprečnih presjeka (11). Pristupa se planiranju postave implantata poštujući anatomske uvjete i planirani protetski ishod terapije. Posebna pozornost posvećuje se angulaciji implantata kako bi njihov izlazni profil omogućio precizan dosjed buduće protetičke suprastrukture. Kada su svi parametri određeni, pozicija virtualno postavljene

nog implantata se pohranjuje i zaključava.

Daljnji tijek izrade vodilice istovjetan je klasičnoj statičkoj tehnici s uzimanjem otiska i opisan je u ranijem tekstu. Kada je izrada vodilice završena (Slika 1.), ona se sterilizira i šalje u ordinaciju.

### Kirurški protokol implantacije

Prije samog kirurškog zahvata provjerava se dosjed i stabilnost kirurške vodilice u zadanom položaju. Također, potrebno je osigurati da sva svrdla nesmetano prolaze kroz metalne cilindrične vodilice. Kod ugradnje implantata u stražnjem dijelu zubnog luka nužno je provjeriti interokluzalni razmak potreban za svrdla jer su ona 5 – 10 mm dulja od konvencionalnih implantoloških svrdala. Ako postoje fiksacijski vijci, šablona se mora adekvatno pozicionirati prije postave vijaka. Protokol kirurškog postupka implantacije uvelike je uvjetovan dizajnom kirurške vodilice. Vrsta podupiranja u usnoj šupljini vrlo je važna u kirurškom protokolu. Razlikuju se: alveolarno, dentalno i mukozno poduprte vodilice.

Alveolarno ili koštano poduprte vodilice oslanjaju se na pacijentovu potpuno ili djelomično bezubu čeljust, stabilno stoje na željenoj poziciji i omogućuju dobru vizualizaciju kirurškog polja. Nedostatak im je potreba za izlaganjem kosti,

tako da se najčešće koriste u slučajevima u kojima je potrebna remodelacija alveolarnog grebena. Dentalno poduprte vodilice oslanjaju se na susjedne zube, pa je logično zaključiti da se koriste u slučajevima djelomične bezubosti ili, najčešće, nedostatka jednog zuba. Omogućuju minimalnu invazivnost bez potrebe za odizanjem režnja ukoliko to ne zahtijeva klinička situacija (Slika 2.). Mukozno poduprte šablone oslanjaju se na sluznicu i koriste se kod potpuno bezubih pacijenata. Njihova je prednost mogućnost zatvorenog (engl. *flapless*) pristupa, bez odizanja režnja. Takav, minimalno invazivan, pristup osigurava brže cijeljenje i manje postoperativne komplikacije (5). Postupak same implantacije u osnovi je isti kao i kod konvencionalne free hand implantacije. Unatoč unaprijed određenoj i u potpunosti vođenoj preparaciji kosti, kliničar mora kontinuirano vršiti intraoperativnu vizualnu evaluaciju točnosti, posebice u ranijim fazama zahvata.

### Prednosti i nedostaci – statički pristup

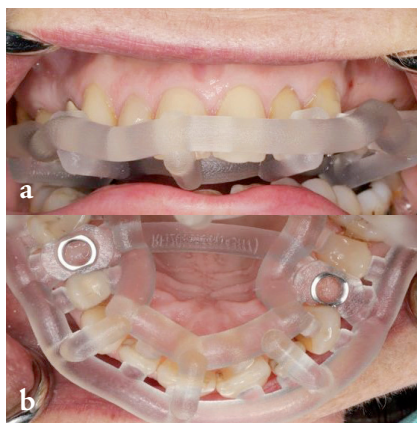
Najveća prednost kompjutorski navođene implantologije je precizan prijenos planirane rehabilitacije u kirurško polje ili, jednostavnije, visoka preciznost ugradnje implantata. Upravo zbog preciznosti i planiranog položaja implantata čuvaju se

bliske anatomske strukture koje su inače izložene mogućem oštećenju (n. alveolaris inferior, Schneiderova membrana, susjedni zubi, itd.). Unaprijed planiran položaj implantata i prijenos pomoću vodilice znatno skraćuju vrijeme zahvata kod zahtjevnijih slučajeva s implantacijom većeg broja implantata. Zbog moguće minimalno invazivne tehnike ugradnje implantata bez odizanja režnja kod mukozno i dentalno poduprtih kirurških vodilica, brža je revaskularizacija operiranog područja i cijeljenje rane. To smanjuje postoperativne komplikacije i vrijeme oporavka.

Valja napomenuti i neke nedostatke kompjutorski navođene implantološke terapije. Nedvojbeno je da kirurške vodilice uzrokuju nedostatak taktilne kontrole tijekom zahvata, a u nekim slučajevima i smanjenu vizualnu kontrolu. Dimenzije šablone mogu biti ograničavajući čimbenik pri ugradnji implantata u distalnoj regiji. Sam dizajn kirurške šablone također otežava irigaciju operacijskog područja fiziološkom otopinom, pa je smanjena mogućnost hlađenja kosti. Moguće je i oštećenje susjednih anatomskih struktura u slučaju da dođe do odstupanja od planiranog virtualnog položaja implantata tokom kirurškog protokola ugradnje. Na kraju, ne treba zaboraviti da kompjutorski vođena terapija zahtijeva CBCT dija-



Slika 1. Kirurška vodilica izrađena statičkom tehnikom kompjutorski navođene implantacije



Slika 2. Dentalno poduprta kirurška vodilica: a. frontalni prikaz; b. okluzalni prikaz



Slika 3. Dinamička tehnika kompjutorski navođene implantacije

gnostiku s odgovarajućim softverom, posebni set svrdala i izradu kirurške vodilice što iziskuje dodatne troškove (12).

### DINAMIČKA TEHNIKA


U dinamičkoj tehnici navođene implantacije ili dinamičkoj navigaciji prati se pozicija nasadnog instrumenta u stvarnom vremenu pomoću infracrvenih ili optičkih elektroničkih kamera (Slika 3.). Zahvaljujući tehnologiji praćenja u stvarnom vremenu, nema više potrebe za fizičkom izradom kirurške vodilice. Dinamičku navigacijsku tehniku najjednostavnije je shvatiti ako se uspoređi s Global Positioning Systemom (GPS-om) koji se koristi u navigacijskim sustavima prijevoznih sredstava, mobilnih telefona ili pametnih satova. GPS sustav sastoji se od tri komponente: lokatora analognog satelitu u svemiru, posebnog nasadnog instrumenta koji odašilje valove kao i navigacijski sustav u automobilu i prati se u stvarnom vremenu, te CT snimke koja odgovara mapi i pokazuje smjer kretanja. Dinamička tehnika kirurškog navođenja je primarno razvijena za uporabu u ne-

urokirurgiji, ali je zahvaljujući dovoljnoj preciznosti našla svoje mjesto u maksilofacijalnoj kirurgiji i implantologiji. Takav sustav predstavlja integraciju 3D slike dobivene CT/CBCT skenom i kirurškog polja što omogućuje kliničaru simultanu vizualizaciju i praćenje različitih slika. Time je osiguran planirani položaj implantacije te prikaz i očuvanje anatomskih struktura koje su važne u protokolu ugradnje implantata (13).

Dvije su tehnike dinamičke navigacije: elektromagnetska i optička. Optički sustav ili infracrveni sustav upotrebljava infracrvene senzore u kombinaciji sa svjetlosno-emitirajućim strukturama koje su fiksirane na pacijentovu glavu i nasadni instrument. Instrument mora biti detektiran od senzora u računalu ili kameri kako bi se mogla pratiti njegova pozicija u kirurškom polju. Elektromagnetska tehnika se, s druge strane, služi elektromagnetskim poljem i referentnim točkama na glavi pacijenta i u nasadnom instrumentu u svrhu praćenja pozicije istog u kirurškom polju.

Sigurnost dinamičke navigacije i stupanj preciznosti ovisi o vrsti korištenog sustava, ali i kvaliteti radiografske snimke. Tehnika obrade slike i usklađivanje s trenutačnom pozicijom pacijenta tijekom zahvata od presudne su važnosti u ishodu terapije. Iz tog razloga postoje razlike između preciznosti u mandibuli i maksili. U gornjoj čeljusti preciznost je veća, a zbog konstantnih pokreta mandibule kompromitirana je sigurna registracija referentnih točaka.

Unatoč nekim nedostacima, razvoj tehnologije neprestano unapređuje dinamičku tehniku kirurške navigacije. Sigurno je da će takav pristup biti budućnost kompjutorski navođene implantologije, ali se zbog velikih financijskih troškova i visokog stupnja potrebne edukacije još neko vrijeme neće koristiti u svakodnevnoj stomatološkoj praksi.

Sve slike preuzete su s dopuštenjem prof. dr. sc. Irine Filipović Zore. 

## LITERATURA

1. Binon P. Implants and Components: Entering the New Millennium. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000 Jan 1;15:76–94.
2. Pyo S-W, Lim Y-J, Koo K-T, Lee J. Methods Used to Assess the 3D Accuracy of Dental Implant Positions in Computer-Guided Implant Placement: A Review. *J Clin Med*. 2019;8(1):54.
3. Driscoll CF, Freilich MA, Guckes AD, Knoernschild KL, MCGarry TJ, Goldstein G, et al. The Glossary of Prosthodontic Terms: Ninth Edition. *J Prosthet Dent*. 2017;117(5):e1–105.
4. Stumpel LJ. Cast-based guided implant placement: A novel technique. *J Prosthet Dent*. 2008;100(1):61–9.
5. Tan PLB, Layton DM, Wise SL. In vitro com-

6. parison of guided versus freehand implant placement: use of a new combined TRIOS surface scanning, Implant Studio,
7. CBCT, and stereolithographic virtually planned and guided technique. *Int J Comput Dent*. 2018;21(2):87–95.
8. Germino M. Clinical Application of Computer-Guided Implant Surgery. *Yale J Biol Med*. 2014;87(3):397.
9. Mangano FG, Hauschild U, Admakin O. Full in-office guided surgery with open selective tooth-supported templates: A prospective clinical study on 20 patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11).
10. Pozzi A, Polizzi G, Moy P. Guided surgery with tooth-supported templates for single missing teeth: A critical review. *Eur J Oral Implantol*. 2016;9:135–53.

11. Dehurtevent M, Robberecht L, Hornez JC, Thuault A, Deveaux E, Béhin P.
12. Stereolithography: A new method for processing dental ceramics by additive computer-aided manufacturing. *Dent Mater*. 2017;33(5):477–85.
13. Arcuri L, Lorenzi C, Cecchetti F, Germano F, Spuntarelli M, Barlattani A. Full digital workflow for implant-prosthetic rehabilitations: A case report. *ORAL Implantol*. 2016;8(4):114–21.
14. Geng W, Liu C, Su Y, Li J, Zhou Y. Accuracy of different types of computer-aided design/computer-aided manufacturing surgical guides for dental implant placement. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8442–9.
15. Roko Bjelica. *Diplomski rad*. 2020; 14.
16. Herklotz J, Beuer F, Kunz A, Hildebrand D, Happe A. Navigation in implantology. *Int J Comput Dent*. 2017;20(1):9–19.

## Izrada protetskih radova i određivanje međučeljusnih odnosa 1. dio

Julijan Kralj<sup>1</sup>, Saša Vukina<sup>1</sup>  
prof. dr. sc. Nikša Dulčić<sup>2</sup>

[1] studenti 5. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
[2] Zavod za mobilnu protetiku, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Uvod

Donja je čeljust temporomandibularnim zglobovima povezana s ostalim kostima viscerokranija te je to čini jedinom pokretnom kosti glave. Zahvaljujući složenosti zgloba te sustavu žvačnih mišića, donja se čeljust u odnosu na gornju može nalaziti u različitim položajima, prilikom mirovanja ili za vrijeme kretnji. Završetkom nicanja trajnih zuba, donja se čeljust prilikom zatvaranja usta pozicionira na način da su zubi u maksimalnom dodiru. Taj se položaj uglavnom zadržava za vrijeme mirovanja čeljusti, a naziva se centralna okluzija. Svi se zubi pritom dodiruju istodobno i jednakomjerno, a kondili temporomandibularnih zglobova se nalaze u zenitu zglobne jamice ili nešto ispred. Pri fiziološkim kretnjama donje čeljusti zubi su također u dodiru i vode čeljust u različitim smjerovima, što omogućuje različite funkcije žvačnog sustava, npr. žvakanje, govorili gutanje. Dodiri zuba gornje i donje čeljusti u tom slučaju podrazumijevaju funkcionalnu okluziju. U novijoj terminologiji okluzija obuhvaća šire značenje te se koristi u oba slučaja, opisujući dodire u mirovanju kao statička okluzija te pri kretnjama donje čeljusti kao dinamička okluzija (1-4).

Trošenjem ili gubitkom određenih zuba mijenjaju se odnosi između gornje i donje čeljusti, a mišići i temporomandibularni zglobovi prilagođavaju se tom novom stanju. Neuromuskularni sustav i u tom slučaju donju čeljust za vrijeme

mirovanja pozicionira u položaju maksimalnih dodira zuba. Tada se okluzija razlikuje od centralne okluzije te se u tom slučaju naziva habitualna okluzija ili okluzija maksimalne interkuspidacije. Kada se restaurativnim ili protetskim radovima saniraju nastali defekti na zubima, postoje dvije opcije: nadomjestak uklopiti u postojeću okluziju u položaju maksimalne interkuspidacije ili nadomjestcima definirati i uspostaviti novi odnos gornje i donje čeljusti u položaju centrične relacije (3).

Maksimalna interkuspidacijaje položaj donje čeljusti u odnosu na gornju, koji određuju zubni dodiri. U tom položaju svi se zubi dodiruju istodobno i jednakomjerno istom snagom neovisno o položaju zgloba u jamici. S vremenom se trošenjem ili gubitkom zubi taj položaj mijenja te pacijent grize u novonastalu, odnosno stečenu okluziju. S druge strane centrična relacija nije određena dodirima zuba već je to položaj pri kojem su kondili u ortopedski stabilnom, odnosno optimalnom položaju. Bitna karakteristika centrične relacije je ponovljivost tog položaja zbog rotacijske (šarnirske) kretnje, od 19-25 mm u početnom dijelu otvaranja i završnom dijelu zatvaranja, koja omogućuje određivanje međučeljusnih odnosa u situacijama kada nema zubnih dodira ili kada se radi potpuna protetska rehabilitacija pacijenata. Položaj centrične relacije i maksimalne interkuspidacije podudara se u samo 10% populacije (3, 5, 6).

### Vажnost određivanja međučeljusnih odnosa

Neovisno koji se oblik protetske terapije koristi, određivanje međučeljusnih odnosa jedna je od ključnih faza izrade protetskog nadomjestka, a često joj se ne pridaje dovoljno pažnje, pa radovi ispadaju manje precizni nego što bi mogli biti. Razlozi za nedovoljnu posvećenost toj fazi najčešće leže u tome što se pacijent i na neprecizne radove može naviknuti, a posljedični su simptomi okluzalnih poremećaja najčešće skriveni od očiju stomatologa. Ako se simptomima i pojavama, uglavnom im se ne pridaje veliki značaj i pozornost (5).

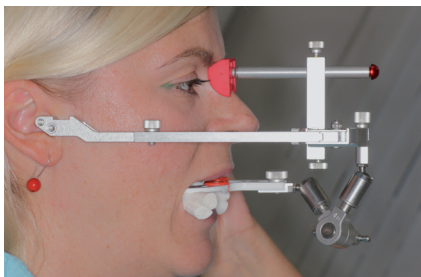
No ta sposobnost prilagođavanja narušena je u stanjima psihičkog stresa i emocionalne napetosti. Kao odgovor na takav nesklad i određeni stres mogu se javiti razne loše navike poput stiskanja i škripanja zubi, što dovodi do njihova oštećenja te mišićne disfunkcije. U određenim, težim situacijama, kada se provodi potpuna protetska rehabilitacija i definiraju novi međučeljusni odnose, također treba biti svjestan navedenih simptoma. Pojedini autori navode slučajeve u kojima je ciljano povišenje visine zagriza dovelo do hiperaktivnosti žvačnih mišića i povećanja sile zagriza te pojavu temporomandibularnih poremećaja (7).

Prilikom svake protetske rehabilitacije u čeljusti, moramo u početku znati u kojem položaju donje čeljusti ćemo definirati buduću okluzijsku plohu. Ukoliko nakon brušenja imamo sačuvanu barem jednu potpornu zonu na svakoj strani čeljusti, a zubi koji

nju čine neće ni na koji način biti protetski ili restaurativno promijenjeni, novi protetski rad je potrebno smjestiti u postojeću okluziju. U tom slučaju međučeljusni registar uzima se u položaju maksimalne interkuspidacije. Na taj način tehničar u artikulaturomu ima informaciju koliko je mjesta preostalo za smještanje protetskog rada. Kada bi se u tom slučaju registar uzimao u centričnoj relaciji i definirali novi međučeljusni odnosi, novi protetski rad bio bi najvjerojatnije previsok i odizao bi dodire u tim preostalim potpornim zonama. Ako i te zube uključimo u protetski rad te se nakon brušenja izgube sve potporne zone, tada se okluzijska ploha definira novim protetskim radom, pa se u tom slučaju međučeljusni registar uzimau položaju centrične relacije. Ako nakon brušenja ostane samo jedna potporna zona u cijeloj čeljusti, također se uzima registar centrične relacije, a preostala zona se u artikulaturomu prilagođava novoj okluzijskoj plohi u položaju centrične relacije (3-6).

Zaključno, kada se potpuno ozubljenom ili djelomično bezubom pacijentu sa zadovoljavajućom okluzijom izrađuje jedna ili više krunica, mostovi ili djelomična proteza, a da pri tome barem jedna potporna zona na svakoj strani čeljusti ostane netaknuta, međučeljusni registar uzimamo u položaju maksimalne interkuspidacije (3).

U nastavku teksta bit će opisani klinički i laboratorijski postupci određivanja međučeljusnih odnosa prilikom izrade protetskih nadomjestaka u položaju maksimalne interkuspidacije.



Slika 1. Uzimanje registrata obraznim lukom

### Klinički postupci:

#### Uzimanje otiska

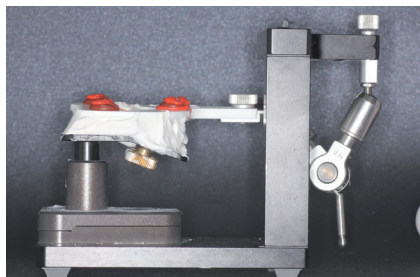
Nakon brušenja zuba potrebno je uzeti precizan otisak zuba u čeljusti u kojoj će se izrađivati protetski rad te otisak antagonističkih zubi, kako bi se rad u artikulaturomu uklopio u postojeću okluziju.

#### Registracija položaja gornje čeljusti obraznim lukom

Kako bi izrađeni protetski rad bio što precizniji, potrebno je pozicionirati gornju čeljust u artikulaturomu na isti način kao što je kod pacijenta. Za to se koristi obrazni luk kojim se registrira položaj gornje čeljusti u odnosu na određene orijentacijske točke na glavi pacijenta. Za fiksiranje obraznog luka potrebne su tri točke: lijevi i desni vanjski zvukovod te točka prijelaza korijena nosa u čelo (Slika 1.). Donjim dijelom naprave koji se fiksira na zube gornje čeljusti dobiva se njezin odnos prema tim točkama, odnosno određuje se orijentacija protetske plohe. Taj registar obraznim lukom prenosi se u laboratorij pomoću posebnog prijenosnika na koji je fiksiran, ovisno o korištenom sustavu artikulaturomu i obraznog luka (Slika 2.).

#### Međučeljusni registar za donju čeljust/okluzijski protokol

Međučeljusni registar može se izraditi na više načina i s različitim materijalima. Budući da se položaj maksimalne interkuspidacije definira kao položaj u kojem postoji najveći broj dodira između gornjih i donjih zuba, materijal kojim se uzima registar to ne smije promijeniti. Sto-



Slika 2. Prijenos registrata obraznog luka pomoću „prijenosnika“ u laboratorij

ga je potrebno birati materijale određenih fizikalnih svojstava koja će to omogućiti. U određenoj literaturi (3, 8, 9) navode se postupci uzimanja međučeljusnog registrata u maksimalnoj interkuspidaciji koji će biti sažeti u idućim odjeljcima.

Jedan od najčešće korištenih materijala za registraciju međučeljusnih odnosa je vosak. Pločica voska kojom se uzima registar mora biti što tanja (1-3 mm) te eventualno malo deblja na mjestu gdje prekriva izbrušene bataljke. Predebeli ili preveliki komad voska u ustima smeta pacijentu prilikom zatvaranja usta te ga navodi na dodatne pokrete donje čeljusti koji tako uzrokuju nepreciznost registrata. Stoga bi najbolje bilo registar uzimati odvojeno na desnoj i lijevoj strani uz što manju veličinu pločice. Taj postupak dodatno omogućuje provjeru točnosti zagriža na strani čeljusti na kojoj se ne uzima registar. Voštana pločica se na početku treba ravnomjerno ugrijati na otprilike 55 °C. To je moguće učiniti na otvorenom plamenu na plameniku, ali je bolje u vodenoj kupelji. Nakon što pacijent zagrije do maksimalne interkuspidacije, potrebno je vosak u ustima ohladiti, npr. vodom iz pustera te pažljivo izvaditi registar iz usta (3).

Međučeljusni registar može se izraditi i pomoću termoplastičnih kompozicijskih materijala, koji su po fizikalnim svojstvima superiorniji vosku, no nešto su teži za rukovanje. Komad materijala je najprije potrebno razmekšati na plamenu ili u vodenoj kupelji te prstima ugrubo oblikovati budući registar. Sam materijal lako se lijepi za rukavice pa je poželjno rukavice prethodno namazati vazelinom. Daljnji postupak se ne razlikuje od opisanog postupka uzimanja registrata voskom. Zbog velike čvrstoće registrata, prilikom njegovog stavljanja na model te skidanjas modela tehničar mora biti oprezan kako zub na radnom modelu ne bi puknuo (9).



Uz vosak i termoplastične kompozicijske materijale, za registraciju međučeljusnih odnosa mogu se upotrijebiti i sintetički elastomeri. Najčešće se koriste adicijski silikoni visoke tvrdoće – „bite silikoni“. Radi se o dvokomponentnim materijalima koji se pomoću specifičnih štrcaljki miješaju te nanose na jedan zubni niz, po mogućnosti na donji, kako materijal ne bi iscurio. Budući da su izrazito viskozni, ne pružaju otpor kada pacijent zagriže u njih pa je sam položaj donje čeljusti u zagrizu vrlo precizan. Registrat se u stvrdnutom stanju vadi iz usta te tada može poslužiti za spajanje modela gornje i donje čeljusti, no pri tome treba biti na oprezu jer je registrat dosta elastičan te slabo otporan na pritisak. Nasilno postavljanje modela u otiskeregistrata uzrokovat će nepravilan dosjed, a time i nepreciznost međučeljusnih odnosa. Treba istaknuti da nije preporučljivo takve materijale koristiti kod pacijenata s malim brojem preostalih potpornih zona jer će na mjestima bezubih prostora i izbrušenih zuba materijal lako iscuriti po usnoj šupljini, što će onemogućiti pravilno uzimanje međučeljusnog registrata (3).

Određeni znanstveni članci (10-13) navode da se u praksi pokazalo najpreciznijim uzimanje registrata maksimalne interkuspidacije samo preko zubi koji su izbrušeni (Slika 3.). Po takvom manjem registratu

tehničar može vrlo precizno spojiti modele u artikulatoru. Ako se koristi registrat koji prekriva okluzalne plohe svih zuba u čeljusti, postoji veća mogućnost deformacije registrata prilikom vađenja te samim time nepreciznog spajanja modela u artikulatoru. Budući da registrat pokriva i nebrušene zube moguće je pri tom i povišenje vertikalne dimenzije zagriža. Kod pacijenata koji imaju sačuvan dovoljan broj potpornih zona na obje strane čeljusti, dentalni tehničari u pravilu mogu spojiti modele gornje i donje čeljusti čak i bez ikakvog registrata jer se lako može odrediti položaj maksimalnih dodira između zuba koji je identičan onom u ustima pacijenta (3, 10-13).

Akose izrađuje jedna krunica, odabrani materijal za uzimanje registrata postaviti će se samo na taj brušeni zub te zamoliti pacijenta da zagriže, a na suprotnoj strani pratiti spajanje nebrušenih zuba u dodir. Nakon vađenja registrata iz usta, provjerava se postoje li otisci brušenih zuba te eventualne deformacije. Taj registrat pomoći će tehničaru pri spajanju modela u artikulatoru.

Ako se izrađuje veći protetski rad, ali nakon brušenja preostane po jedna potporna zona na svakoj strani čeljusti, npr. u području pretkutnjaka, protetski će rad svakako biti potrebno uklopiti u postojeću maksimalnu interkuspidaciju. Tada će spajanje modela bez registrata biti gotovo nemoguće

jer će se modeli rotirati preko te dvije preostale potporne zone. Da se to ne bi događalo, potrebno je uzeti registrat na stražnjim izbrušenim zubima te pomoću njega spojiti modele u maksimalnu interkuspidaciju. Pritom posebno treba voditi računa o načinu uzimanja registrata te rukovanja njime, kako bi se greške prilikom artikuliranja modela svele na minimum.

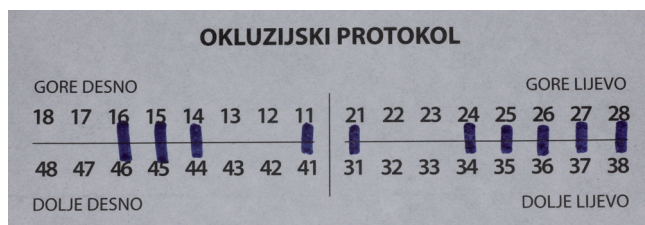
U slučaju da se registrat uzima samo preko brušenih zuba, u fazi određivanja međučeljusnih odnosa potrebno je napraviti još jedan korak. On podrazumijeva preciznu provjeru dodira zubi koji drže Shimstock foliju debljine 6 mikrometara. Metoda zapisivanja tih dodira naziva se okluzijski protokol (Slika 4.). Oni se zapisuju kako bi ih tehničar mogao provjeriti na modelima u artikulatoru i po potrebi ubrusiti. Postojanje tih istih dodira treba provjeravati prilikom svake laboratorijske faze (12, 13).

#### Protruzijski i laterotruzijski registrati za individualizaciju artikulatora

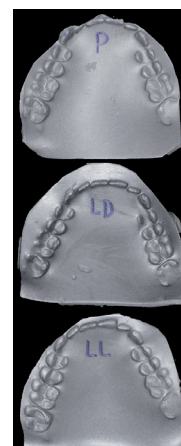
Da bi tehničar u artikulatoru mogao izvoditi funkcijske kretanje donje čeljusti identične onima kod pacijenta, potrebno je prilagoditi određene parametre, što se naziva individualizacija artikulatora, a bit će objašnjena kasnije u tekstu. Za to su neophodna tri međučeljusnaregistrata koje je u ovoj fazi potrebno uzeti u ordinaciji.



Slika 3. Međučeljusni registrat brušenih zuba u vosku



Slika 4. Okluzijski protokol



Slika 5. Protruzijski te lijevi i desni laterotruzijski registrat

Ti registrati uzimaju se obično pomoću pločice tvrdog voska. U prvi registrat pacijent zagriže u položaju tete-a-tete, pa se takav registrat naziva protruzijski. Druga dva registrata uzimaju se po istom načelu, ali u položaju laterotruzije. Jedan registrat određuje položaj lijeve laterotruzije, a drugi desne (Slika 5.).

U ovom trenutku u laboratorij se šalje registrat obraznim lukom, međučeljusni registrat preko brušenih zuba u položaju maksimalne interkuspidacije i/ili okluzijski protokol, protruzijski te dva laterotruzijska registrata.

### Laboratorijski postupci:

#### Izrada radnih modela

Na temelju uzetih otisaka tehničar prvo izlijeva radne modele od super tvrde sadre. Radni je model vjerna reprodukcija otisnutih zubi i pripadne strukture usne šupljine te zajedno s otiskom ima ključno mjesto pri izradi krunica i mostova. Preciznost fiksno-protetskog nadomjestka, koja jamči pravilan dosjed na brušeni bataljak, ovisi o radnom modelu. Danas najviše primjenjivan i provjeren sustav modela, upravo je radni odljev s pomičnim bataljcima. Postoji više vrsta izrade i sustava takvih modela, no u konačnici im je zajedničko da se pojedini segmenti koji sadrže jedan ili više zuba, odnosno brušenih bataljaka mogu odvojiti od baze modela te ponovno precizno vratiti na isto mjesto. To omogućuje lakšu manipulaciju nadomjescima prilikom njihove izrade

te precizan postupak ubrušavanja modela koji će biti opisan u nastavku. Primjer takvog sustava su Giroform modeli koji se izrađuju uz pomoć posebne aparature (Slika 6.) (5, 14).

#### Artikuliranje

Dentalni artikulatork je naprava koja oponaša važne dijagnostičke i granične kretnje donje čeljusti. Osnovna je namjena artikulatorka učvršćivanje modela gornje i donje čeljusti u određenom odnosu i omogućavanje kontrolirane kretnje tih modela tako da se dijagnostički i rekonstruktivni postupci mogu izvesti izvan pacijentovih usta. S obzirom na sposobnost prilagodbe, odnosno vjernost oponašanja pacijentovih kretnji, artikulatorki se dijele na neprilagodljive, poluprilagodljive i potpuno prilagodljive. Što je artikulatork prilagodljiviji, oponašanje pacijentove kretnje je točnije (15-17).

Artikuliranje podrazumijeva ugipsavanje modela gornje čeljusti pomoću registrata obraznim lukom u gornji dio artikulatorka (Slika 7.) te pridruživanje modela donje čeljusti gornjem prema međučeljusnom registratu u maksimalnoj interkuspidaciji. Modele je u tom položaju potrebno fiksirati te u konačnici ugipsati model donje čeljusti za donji dio artikulatorka (Slika 8.).

#### Individualizacija artikulatorka

Najpreciznija naprava za točnu reprodukciju pacijentovih kretnji te za izradu najtočnijih radova svakako je potpuno prilagodljivi artikulatork. Takva aparatura iziskuje veću stručnost terapeuta te je dosta skupa. No, u literaturi je dokazano kako se i postupkom individualizacije poluprilagodljivog artikulatorka mogu izraditi vrlo precizni radovi. Individualizacija takvih artikulatorka izvodi se pomoću ekscentričnih registrata koji služe za namještanje vrijednosti Bennetovog kuta i nagiba kondilne staze odnosno vrijednosti koje su individualne za svakog pacijenta (16-18).

Individualizacija artikulatorka omogućit će oblikovanje okluzije koja će biti najslabija idealnoj, a to je okluzija koja zahtijeva najmanju prilagodbu pacijenta. Također, jedna od bitnih zadaća stomatološkog zahvata je postaviti zube u međusoban sklad s temporomandibularnim zglobovima. Na taj način će se stres pri kretnjama donje čeljusti koji se prenosi i na zube i na zglobove svesti na najmanju moguću mjeru (5).

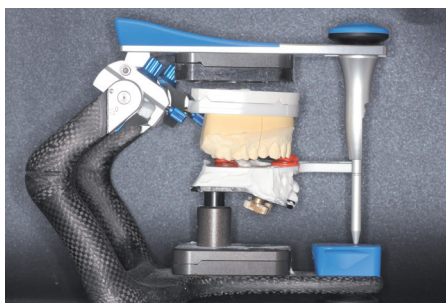
Individualizacija artikulatorka podrazumijeva korištenje protruzijskog registrata pacijenta kako bi se u artikulatorku točno namjestio kut nagiba kondilne staze (Slika 9.), kao i korištenje dva laterotruzijska registrata za namještanje Bennetovog kuta (Slika 10.).

#### Analiza situacije u artikulatorku nakon artikuliranja

Pod uvjetom da su svi prethodni koraci odrađeni besprijekorno, sve eventualne pogreške kompenzirane te modeli savršeno ugipsani u artikulatorku, pažljivim promatra-



Slika 6. Giroform model s odvojivim radnim bataljcima



Slika 7. Ugipsavanje modela gornje čeljusti uz pomoć registrata obraznim lukom



Slika 8. Ugipsavanje modela donje čeljusti u artikulatorku

njem može se uočiti razlika u vertikalnoj dimenziji međučeljsnih odnosa u artikulatu i u ustima. U artikulatu će vertikalna dimenzija biti 0,3-0,5 mm veća od one u ustima. Razlog tome leži u činjenici da prirodni zubi posjeduju parodont kojeg u sadrenim modelima nema. Prilikom uzimanja otisaka za izradu radnih modela zubi nisu u zagrizu, već slobodno leže unutar parodontne pukotine odijeljeni vezivnim tkivom parodontnog ligamenta od kosti. Vezivno je tkivo rezilijentno, a kolagena vlakna unutar ligamenta pružaju se u svim smjerovima te su rastezljiva. To uzrokuje mikrometersko utiskivanje zuba u zubnu alveolu prilikom zagrizu. Utiskivanje svakog zuba pojedinačno je minimalno, no zbrojem svih zubi u potpornim zonama na obje strane čeljusti dovoljno da nastane povišenje vertikalne dimenzije zamjetljivo na incizalnom kolčiću u artikulatu. Budući da zubi u sadrenim modelima nemajuparodont, prilikom zatvaranja artikulata ostaju na svom mjestu (16-18).

Ako postoji veći broj sačuvanih potpornih zona, npr. kod izrade jedne krunice u stražnjem dijelu, ukupno povišenje vertikalne dimenzije u artikulatu će biti veće nego kod manjeg broja sačuvanih potpornih

zona. Što je zub lociran distalnije u zubnom luku, bliže je centru rotacije donje čeljusti te na njega djeluje veći moment sile prilikom zatvaranja čeljusti. Zbog toga stražnji zubi imaju širu parodontnu pukotinu od prednjih zuba, pa se uslijed djelovanja sila pri zagrizu snažnije utiskuju u alveolu. Iz tog razloga stražnji zubi značajnije pridonose povišenju vertikalne dimenzije u artikulatu od prednjih zuba.

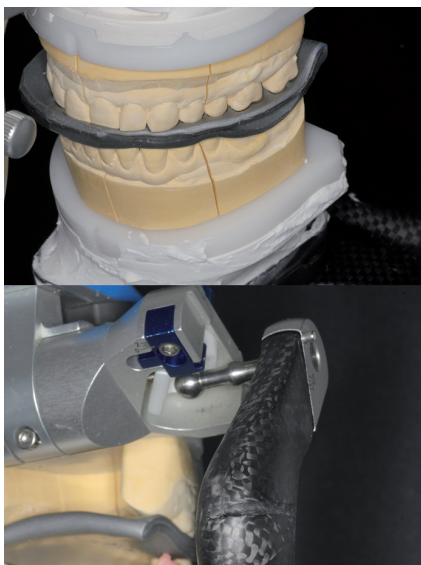
Povišenje vertikalne dimenzije međučeljsnih odnosa rezultirat će izradom krunice koja će biti previsoka kada pacijent zagrije, a zubi se utisnu u alveolu. Stoga je potrebno postići istu vertikalnu dimenziju u artikulatu kao što je kod pacijenta, kako bi se krunica mogla izraditi u pravoj visini bez potrebe za njezinim ubrušavanjem u ustima.

#### Ubrušavanje radnih modela u artikulatu

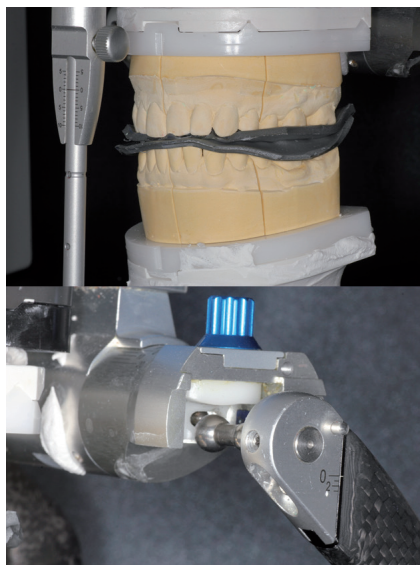
Povišenje vertikalne dimenzije međučeljsnih odnosa u artikulatu može se kompenzirati ubrušavanjem zuba na radnom modelu izbjegavajući antagoniste budućeg protetskog rada. Kako bi se vertikalna dimenzija vratila na pravu visinu, prvo treba utvrditi koliko iznosi to povišenje. Za to su

neophodni radni modeli s odvojivim bataljcima. Na radnom modelu svaki izbrušeni bataljak mora biti zaseban segment. Također po jedan zub sa svake strane izbrušenog bataljka mora biti zaseban segment. Ako je izbrušeni zub posljednji u nizu, zasebni segmenti moraju biti dva zuba mezijalno od njega. Ostatak radnog modela mora biti prerezan u medijalnoj liniji te nakon svaka tri preostala nebrušena zuba.

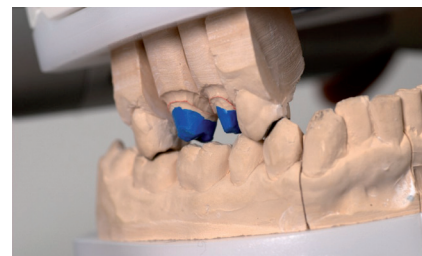
Prilikom ugipsavanja radnih modela u artikulatu, incizalni kolčić mora biti učvršćen na oznaci „0“. Nakon stvrdnjavanja sadre za artikuliranje, pristupa se postupku ubrušavanja radnog modela. Najprije se skidaju svi segmenti osim izbrušenih bataljaka i njihovih susjednih zuba (Slika 11.). Ako je brušeni zub zadnji u nizu, potrebno je ostaviti dva zuba mezijalnije od njega. Nakon toga se otpušta incizalni kolčić te se „pusti“ da model gornje čeljusti sjedne do „nove“ maksimalne interkuspidacije. Na skali incizalnog kolčića vidljiva je promjena visine za navedenih 0,3 do 0,5 mm (Slika 12.). Incizalni kolčić učvršćuje se na toj novoj visini te predstavlja vertikalnu dimenziju izrade protetskog rada u položaju maksimalne interkuspidacije, dva zuba sa svake strane izbrušenog bataljka nužna su za njeno određivanje (18).



Slika 9. Namještanje kuta nagiba kondilne staze u artikulatu pomoću protruzijskog registrata



Slika 10. Namještanje Bennetovog kuta u artikulatu pomoću laterotruzijskog registrata



Slika 11. Radni model s izbrušenim bataljcima i odvojenim susjednim segmentima



Slika 12. Nova vertikalna dimenzija

Nakon toga se svi izvađeni segmenti vraćaju na svoje mjesto te se artikulatorka zatvara. Vidljivo je da incizalni kolčić više ne dodiruje tanjurić (Slika 13.), a razlika u visini posljedica je umetanja ostalih zubi na radni model koji odižu vertikalnu dimenziju. Kako bi se vertikalna dimenzija vratila na pravu visinu, potrebno je ubrusiti radni model. Prije toga izvade se segmenti koji predstavljaju susjedne zube izbrušenih bataljaka, a koji su, kada su ostali segmenti bili izvađeni, odredili „novu“, „točnu“ vertikalnu dimenziju. Nakon toga se uzima artikulacijski papirić najveće debljine 8 mikrometara te se odrede pozicije dodira na zubima (Slika 14.). Dodiri se ubrušavaju tako dugo dok se incizalni kolčić ne spusti do tanjurića. Za ubrušavanje dodira koriste se posebni noževi za sadru kako bi uklanjanje sadre bilo što preciznije (Slika 15.). Nakon toga se svi segmenti radnog modela vraćaju

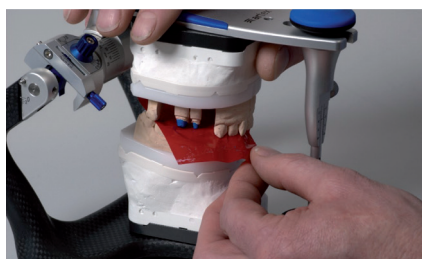


Slika 13. Incizalni kolčić odignut od incizalnog tanjurića

na svoje mjesto te se još jednom provjere svi dodiri pomoću artikulacijskog papirića te se eventualno ubruse po potrebi. Na kraju se dodiri svih zuba provjere pomoću Shimstock folije te se usporede s okluzijskim protokolom. Ubrusavanje modela završeno je kada su dodiri na modelima isti zabilježenim dodirima na okluzijskom protokolu. Tada tehničar može pristupiti standardnom postupku izrade protetskog nadomjestka.

### Zaključak


Pridržavajući se koraka navedenih u ovom tekstu moguće je izrađivati protetske nadomjestke za koje neće biti potreban dodatan dolazak pacijenta na probu rada i usklađivanje okluzijskih dodira ubrušavanjem. U tom slučaju cementiranje slijedi već u idućem dolasku pacijenta nakon faze određivanja međučeljusnih odnosa. Time se štedi



Slika 14. Označavanje preranih dodira pomoću artikulacijskog papirića

vrijeme, a morfologija izrađenih zuba kao i dugotrajnost te čvrstoća protetskog rada nije narušena ubrušavanjem.

Ti koraci podrazumijevaju:

- uzimanje otisaka nakon brušenja
- izrada radnih modela
- registracija položaja gornje čeljusti anatomskim obraznim lukom
- međučeljusni registar za donju čeljust i/ili okluzijski protokol
- protruzijski i laterotruzijski registri za individualizaciju artikulatorka
- artikuliranje
- individualizacija artikulatorka
- ubrušavanje radnih modela u artikulatorku
- izrada protetskog rada
- cementiranje 



Slika 15. Označavanje preranih dodira pomoću artikulacijskog papirića

## LITERATURA

1. Fanghänel J i sur. Waldeyerova anatomija čovjeka, Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga; 2009.
2. Davies S, Gray RM. What is occlusion? Br Dent J. 2001 Sep 8;191(5):235-45.
3. Jakovac M, Kranjčić J i sur. Pretklinička i laboratorijska fiksna protetika, Zagreb: Stega Tisak; 2020.
4. Clark JR, Evans RD. Functional Occlusion: I.A Review. J Orthod. 2001 Mar;28(1):76-81.
5. Shillingburg HT et al. Fundamentals of fixed prosthodontics. 3rd ed. Chicago: Quintessence Publishing; 1997.
6. Posselt U. Studies in the Mobility of the Human Mandible. Acta Odontol Scand. 1952;10:13-160.
7. Abduo J, Lyons K. Clinical considerations for increasing occlusal vertical dimension: a review. Aust Dent J. 2012;57(1):2-10.
8. Mehulić K i sur. Dentalni materijali, Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
9. Mehulić K, Dentalna medicina, vodič za praktičare, Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
10. Wise MD. Conformational techniques, In: Wise MD, Laurie A (ed.) Failure in the restorative dentition: Quintessence Publishing; 1995:597-599.
11. Wise MD. Cast gold and porcelain posterior restorations, In: Wise MD (ed.) Occlusion and restorative dentistry for the general practitioner. London. British Dental Association; 1986:122-126.
12. Mehta S, Banerji S. The application of occlusion in clinical practice Part 2: the taking of occlusal records. Dent Update. 2019;46:30-41.
13. Warren K, Capp N. A review of principles and techniques for making interocclusal records for mounting working casts. Int J Prosthodont. 1998;3:341-348.
14. Solar N, Laboratorijska fiksna protetika, Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
15. Okeson JP. Temporomandibularni poremećaji i okluzija, 1. hrvatsko izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
16. Knezović - Zlatarić D, Čelić R, Kovačić I, Krstulović L. Postupci individualizacije SAM 3 artikulatorka. Acta stomatol Croat. 2003; 275-281.
17. Kraljević K. Potpune proteze, Zagreb: Aera grafika; 2001.
18. Ahlers MO. Reaustaurative Zahnheilkunde mit dem Artex-System, Hamburg: DentaConcept; 1998.

# Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju

Ivona Kandić, dr. med. dent.<sup>1</sup>  
doc. dr. sc. Ivan Puhar<sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2019./2020.

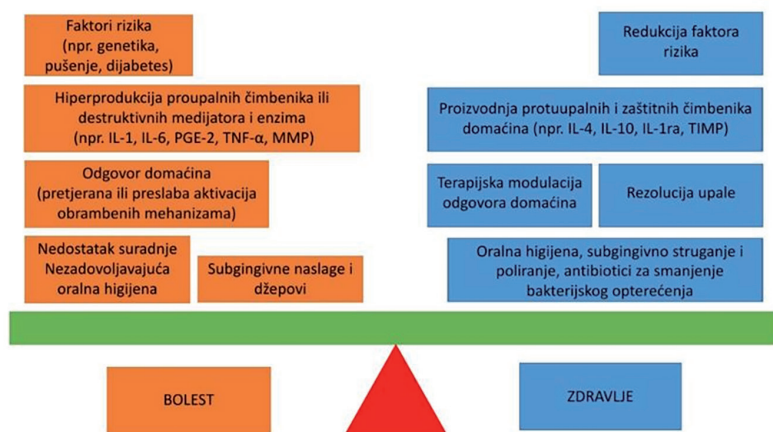
[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Parodontitis je kronična multifaktorska upalna bolest povezana s disbiozi biofilma i karakterizirana je progresivnom destrukcijom potpornog aparata zuba. Glavne značajke parodontitisa uključuju gubitak potpornog parodontnog tkiva koji se očituje kliničkim gubitkom pričvrstka i radiološki utvrđenim gubitkom alveolarne kosti, zatim prisutnošću parodontnih džepova i krvarenjem gingive (1). Parodontitis se dugi niz godina smatrao neizbježnom posljedicom starenja, a njegova se progresija direktno povezivala s količinom plaka. Iako bakterije svojim faktorima virulencije uzrokuju patološke promjene na parodontnim tkivima, većina se destruktivnih promjena javlja zbog aktivacije obrambenih mehanizama domaćina (2). Sami mikroorganizmi nisu dovoljni. Faktori okoline i faktori rizika, poput pušenja, ili nasljedni (neodgovarajući) mehanizmi obrane, mijenjaju reakciju domaćina te uvelike određuju destrukciju, napredovanje, te-

žinu i kliničku sliku parodontitisa (3). Prikupljanjem epidemioloških podataka i istraživanjem upalnih mehanizama povezanih s parodontitisom, odgovor domaćina na mikrobiološki film nametnuo se kao važan faktor rizika koji pojedinca čini podložnim bolesti (4). Osjetljivost domaćina i podložnost parodontitisu je individualna i nastaje kao rezultat interakcije između oralnog biofilma, unutarnjih i vanjskih faktora koji utječu na imunološki sustav te gena domaćina (Slika 1.) (5). Prijašnja uvjerenja o parodontitisu, kao bolesti koja nastaje isključivo djelovanjem patogenih mikroorganizama, nepotpuna su (6). Nijedan uzročnik nije sposoban samostalno uzrokovati patološke promjene, već su za pojavu bolesti potrebni brojni dodatni faktori (7). Spoznaja da je parodontitis kronična upalna bolest omogućuje nam da razmotrimo upotrebu protuupalnih lijekova koji bi služili kao nadopuna konvencionalnoj terapiji (subgingivnom struganju i poliranju

korjenova) te bi bili korisni kod pacijenata s udruženim faktorima rizika (8). Tradicionalna mehanička terapija ima za cilj eliminirati duboke džepove i krvarenje te postići kontrolu biofilma. Takav je pristup previše jednostavan i usmjeren je isključivo na eliminaciju biofilma, što nije u skladu s današnjim spoznajama o parodontitisu.

Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju (eng. Host modulation therapy; HMT) je pomoćna (adjuvantna) metoda parodontološke terapije. Terapijom se ne blokiraju normalni mehanizmi obrane domaćina, već se ublažava prekomjerna upalna odgovor, čime se uspostavljaju povoljni uvjeti za cijeljenje rane i postizanje parodontnog zdravlja. Terapijom je moguće modulirati i funkciju osteoklasta, pri čemu se ne sprječava prirodna pregradnja koštanog tkiva, a pojedini se modulirajući agensi koriste u svrhu povećanja razine protuupalnih čimbenika domaćina. Svrha je uspostaviti zdravu ravnotežu između prouupalnih, destruktivnih čimbenika i protuupalnih, zaštitnih mehanizama. Pregled prouupalnih i protuupalnih čimbenika prikazan je u tablici 1. Različite tvari koje se istražuju kao potencijalni modulirajući agensi predstavljene su u nastavku. Cilj im je poboljšati odgovor na konvencionalnu terapiju te postići dugotrajnu kliničku stabilnost parodonta (2).



Slika 1. Razlika između parodontnog zdravlja i bolesti određena je genetskim i okolišnim faktorima te odgovorom imunološkog sustava domaćina na bakterijski biofilm (prilagođeno prema (2))

## Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)

NSAIL su skupina lijekova koja se koristi za uklanjanje boli, upale i sniženje

povišene tjelesne temperature. Mehaničkim djelovanjem NSAIL-a jest inhibicija enzima ciklooksigenaze, koji potiče proizvodnju medijatora upale, prostaglandina i tromboksana. Dva su tipa ciklooksigenaze: ciklooksigenaza-1 (COX-1) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). COX-2 je proizveden u aktiviranim upalnim stanicama i smatra se enzimom koji potiče nastanak prostaglandinskih medijatora upale. Većina NSAIL lijekova koji se danas rabe u terapiji inhibiraju oba enzima. Sam protuupalni učinak posljedica je inhibicije COX-2 enzima. Kod oboljelih od parodontitisa, razina prostaglandina E2 (PGE2) povišena je u usporedbi sa zdravim pacijentima (9). PGE2 je proizvod različitih vrsta stanica kao odgovor na bakterijski LPS. Važan je čimbenik koji utječe na progresiju parodontitisa tako što potiče osteoklaste na resorpciju kosti (10). Klinička su istraživanja dokazala da upotreba NSAIL-a usporava gubitak alveolarne kosti (11). Brojnim je istraživanjima dokazano da svakodnevna sistemska upotreba NSAIL-a u razdoblju od tri godine dovodi do smanjenog gubitka kosti u odnosu na placebo skupinu (8, 2). Topikalnom primjenom NSAIL-a u vodicama za ispiranje usne šupljine smanjuje se razina PGE2 u tkivima te se održava razina alveolarne kosti (12). Da bi rezultati terapije bili optimalni, nužna je dugoročna dnevna upotreba NSAIL-a. S druge strane, ako se NSAIL upotrebljavaju duže vrijeme, imaju mnoš-



Slika 2. Periostat®, trenutno jedini komercijalno dostupan modulirajući agens

tvo neželjenih nuspojava, kao što su gastrointestinalne smetnje, krvarenja te bubrežna i jetrena insuficijencija. Zbog svih se navedenih razloga dugotrajna upotreba NSAIL-a ne preporučuje u kliničkoj praksi (2).

#### Bisfosfonati

Bisfosfonati se istražuju kao potencijalni inhibitori resorpcije alveolarne kosti kod parodontitisa. Inhibiraju osteoklaste koji su odgovorni za mehanizme resorpcije alveolarne kosti smanjujući njihovu aktivnost i frekvenciju aktivacije. Dokazana je povećana gustoća i razina alveolarne kosti kod pacijenata koji su uz standardnu mehaničku terapiju koristili sistemske bisfosfonate (13). Bisfosfonati, međutim, interferiraju s normalnom koštanom pregradnjom, a kao nuspojava njihove upotrebe može nastati osteonekroza čeljusnih kostiju. Stanje se očituje kao otežano cijeljenje rana nakon invazivnih stomatoloških zahvata, npr. ekstrakcije zuba ili ugradnje implantata, a može nastati i spontano. Istraživanja su, zbog mogućih nuspojava sistemske terapije bisfosfonatima, preusmjerena na njihovu lokalnu upotrebu. Kliničkim je istraživanjima dokazan pozitivan učinak alendronske kiseline u obliku 1% gela ako se koristi kao nadopuna konvencionalnoj, nekirurškoj terapiji. Korisnost primjene dokazuje se kliničkim parametrima: dubinom sondiranja, dobicom pričvrstka, krvarenjem pri sondiranju, plak indeksom te cijeljenjem koštanih defekata. Zanimljivo je istaknuti da postoje razlike u rezultatima ovisno o ispitivanoj skupini pacijenata. Dokazano je da 1% gelalendronske kiseline ima pozitivan utjecaj na sve kliničke parametre te da dolazi do statistički značajnog cijeljenja koštanih defekata u odnosu na placebo skupinu, čak i kod pušača. Kod nepušača su zabilježeni bolji klinički i radiološki rezultati u odnosu na nepušače, što potvrđuje štetnost pušenja na ishod terapije (14). Ukoliko

se primijeni zajedno s nekirurškom terapijom, 1% gel alendronske kiseline utječe pozitivno i na koštano cijeljenje defekata furkacije klase II (15).

#### Tetraciklini

Tetraciklini i njihovi kemijski modificirani analozi predstavljeni su prvi put 90-tih godina prošlog stoljeća kao potencijalni modulirajući agensi. Istraživanjima in vitro i na životinjama dokazano je da inhibiraju kolagenaze te usporavaju gubitak kosti kod parodontitisa (16). Doksiciklin, slično kao i drugi lijekovi iz skupine tetraciklina, inhibiraju MMP vezanjem cinka. MMP su enzimi ovisni o cinku i odgovorni su za degradaciju mnogih izvanstaničnih proteina, uključujući kolagen. MMP, koje su predominantno povezane s razgradnjom kolagena gingivalnog i parodontnog tkiva, matriksna su metaloproteinaza-8 (MMP-8) i matriksna metaloproteinaza-9 (MMP-9), a proizvode ih neutrofilni na mjestu upale (8). Doksiciklin je dostupan u subantimikrobnoj dozi od 20 mg, odobren je i indiciran kao metoda adjuvantne terapije liječenja parodontitisa. Periostat® (Pharmaceutical Manufacturing Research Services, Inc. Horsham, Pennsylvania, SAD) je jedini komercijalno dostupan modulirajući agens za liječenje parodontitisa koji se primjenjuje sistemski i odobren je od strane FDA-a (eng. U.S. Food and Drug Administration) i ADA-e (eng. American Dental Association).

Standardna se doza primjenjuje dva puta dnevno tijekom triju mjeseci, a maksimalna primjena je devet mjeseci u kontinuiranim dozama (2). Doksiciklin se u subantimikrobnoj dozi od 20 mg pokazao kao učinkovita adjuvantna terapija parodontitisa koja u kombinaciji s mehaničkom terapijom dovodi do statistički značajnog dobitka pričvrstka i smanjenja dubine sondiranja.

PROUPALNI ČIMBENICI
LPS - lipopolisaharid na bakterijskoj stijenci odgovoran za nastanak upalnog odgovora domaćina
MMP – matriksne metaloproteinaze – skupina enzima odgovornih za razgradnju kolagena, proizvode ih upalne stanice domaćina kao odgovor na LPS
PGE 2 – prostaglandin E2 - proizvod različitih vrsta stanica na mjestu upale, odgovoran za povećanu razgradnju koštanog tkiva
IL-1β – interleukin 1β - glavni induktor proizvodnje proupalnih citokina uz TNF (faktor tumorske nekroze)
IL-6 – interleukin 6 – proupalni citokin koji ima važnu ulogu pri cijeljenju tkiva
PROTUUPALNI ČIMBENICI
TGF β – transformirajući faktor rasta β – polipeptid koji stimulira rast i funkciju brojnih stanica te stvaranje koštanog tkiva
IL-4, IL-10 – interleukini koji potiskuju imunoupalne reakcije
TIMP – inhibitori matriksnih metaloproteinaza
M2 makrofazi – protuupalni tip makrofaga odgovoran za lučenje protuupalnih citokina i cijeljenje koštanog tkiva

Tablica 1. Prikaz najvažnijih čimbenika koji sudjeluju u upalnom odgovoru domaćina i njihova funkcija

Budući da su subantimikrobne doze značajno smanjene u odnosu na antibiotske doze, pojava mikrobne rezistencije nije dokazana, kao ni neželjene nuspojave, koje su inače povezane s antimikrobnim dozama doksiciklina. Praćenjem rezultata nakon tri mjeseca od prekida terapije nije dokazan recidiv ni pogoršanje kliničke slike parodontitisa (17, 18). Brojnim je kliničkim istraživanjima i meta analizama dokazana korisnost upotrebe doksiciklina uz nekiruršku terapiju, kao i veći dobitak pričvrstka u odnosu na kontrolnu skupinu. Rezultati istraživanja variraju i dobitak pričvrstka u prosjeku je veći za 0,35 mm – 0,88 mm (18, 19).

### Kemijski modificirani

#### kurkumin -2.24

Novija su istraživanja usmjerena prema kemijski modificiranim polifenolima, točnije - kemijski modificiranom

kurkuminu -2.24, dobivenog iz dodatka prehrani. Dodavanjem postraničnih lanaca na strukturu molekule poboljšava se mogućnost vezanja cinka, a time i sposobnost inhibiranja MMP-a. Patentiran je na StonyBrook sveučilištu i testiran je brojnim pretkliničkim istraživanjima kao potencijalni modulirajući agens. Istraživanjima u kulturi stanica i tkiva te kod eksperimentalnog parodontitisa na životinjskim modelima dokazana je smanjena proizvodnja proupalnih čimbenika: IL-1β, IL-6, PGE2 te kolagenolitičkih enzima MMP-8 i MMP-9. Kemijski modificirani kurkumin -2.24 se, osim u parodontologiji, istražuje kao agens za liječenje brojnih kroničnih upalnih bolesti i karcinoma te pretkliničkim istraživanjima pokazuje vrlo obećavajuće rezultate, zbog čega ima potencijal da postane novi modulirajući agens za primjenu u kliničkoj praksi (20).

### Proteini caklinskog matriksa

Emdogain® (Straumann AG, Basel, Switzerland) je produkt koji sadrži derivate proteina caklinskog matriksa (eng. enamelmatrixderivatives, EMD) životinjskog podrijetla, točnije, proteine izdvojene iz zubnih vrećica mladih zubi svinja, koji se ponašaju kao ljudski u kontaktu s ljudskim organizmom. Emdogain® se zasada smatra jedinim proizvodom na tržištu koji ima potencijal stvaranja klinički značajnih regenerativnih procesa, tj. stanica parodontnog ligamenta (21). Mogući utjecaj amelogenina na upalne procese prvi je put opažen istraživanjem ljudske krvi *in vitro* pri čemu se nakon primjene EMD-a smanjila količina proupalnih čimbenika, TNF-α i IL-12 (22). EMD je sposoban promijeniti funkciju makrofaga i koristan je pri kontroli upalnog odgovora, budući da su makrofazi najdominantnije stanice među svim imunološkim stanicama

u upalnom procesu. EMD potiču alternativnu aktivaciju M0 makrofaga te nastanak protuupalnog M2 fenotipa makrofaga. Povećava se i proizvodnja čimbenika reparacije tkiva. Primjenom EMD-a značajno se smanjuje lučenje proupalnog citokina TNF-α, a povećava se i otpuštanje interleukina-6 (IL-6) koji ima važnu ulogu u regeneraciji i cijeljenju tkiva. EMD postiže i angiogenetski učinak stimulacijom otpuštanja VEGF-a (23). EMD značajno inhibira otpuštanje MMP-8, jedne od najznačajnijih kolagenaza zaslužnih za degradaciju kolagena parodontnih tkiva (24). EMD ima i osteogeni potencijal. Istraživanjima na ljudskim i mišjim osteoblastima dokazana je povećana proizvodnja transformirajućeg faktora rasta β1 (TGF-β1), polipeptida koji stimulira rast i funkciju brojnih stanica te ima utjecaj na metabolizam izvanstaničnog matriksa i kosti. Otpuštanje osteoprotegerina, citokina koji sprječava osteoklastogenezu i time resorpciju kosti, značajno je povećano, što pogoduje stvaranju nove kosti (25).

### Autolni krvni preparati

U autologne krvne preparate, dobivene centrifugiranjem krvi pacijenta, ubrajaju se trombocitima obogaćen fibrin (PRF, eng. Platelet Rich Fibrin) te PRGF (eng. Plasma Rich in Growth Factors). Radi se o koncentriranim krvnim ugrušcima s povećanom količinom supstanci potrebnih za cijeljenje tkiva. Novija istraživanja sve više ističu važnost protuupalnih svojstava PRF-a. Dokazano je da PRF značajno inhibira LPS-om potpomognutu proizvodnju proupalnih čimbenika (TNF-α, IL-1β i IL-6) iz gingivalnih fibroblasta. PRF je, kao i prethodno spomenuti EMD, sposoban promijeniti fenotip makrofaga iz M1 upalnog fenotipa u M2 protuupalni tip stanica koji potiče i ubrzava cijeljenje koštanog tkiva. Za ovu je sposobnost vjerojatno zaslužna visoka koncentracija TGF-β u njegovom sastavu. M2 makro-

fazi sudjeluju i u procesima osteointegracije implantata na način da smanjuju potrebno vrijeme za početak stvaranja kosti, zbog čega su faktori rasta sve popularniji u implantologiji (26). Analizom kliničkih ispitivanja dokazana je korisnost upotrebe PRF-a u kombinaciji s kirurškom terapijom kod intrakoštanih i furkacijskih defekata. Uočen je jasan utjecaj na smanjenje dubine džepova (prosječno -1,1 mm za intrakoštane defekte i -1,6 mm za liječenje furkacija), dobitak pričvrstka (prosječno +1,2 mm za intrakoštane defekte i +1,3 mm za liječenje furkacija) i na koštanu regeneraciju (prosječno +1,7 mm za intrakoštane defekte i +1,5 mm za liječenje furkacija) u odnosu na kontrolnu skupinu (27). Rezultati kliničkih istraživanja govore u prilog upotrebi PRGF-a kao dodatku standardnoj nekirurškoj terapiji. Nakon šest mjeseci od aplikacije PRGF gela na mjestu dubokih parodontnih džepova (> 5 mm) postotak mjesta na kojima se dubina džepova smanjila na vrijednost < 4 mm iznosi 90,9%, a kod skupine koja je tretirana isključivo nekirurškom terapijom taj postotak iznosi 59,1%. Dokazan je i pozitivan učinak PRGF-a na dobitak pričvrstka i smanjenje krvarenja pri sondiranju (28).

#### Morfogenetski koštani proteini


Morfogenetski koštani proteini (eng. bone morphogenetic proteins; BMP) skupina su od 16 proteina (BMP1 - BMP16) koji sudjeluju u procesima morfogeneze i organogeneze. Omogućuju indukciju i regeneraciju raznih vrsta mišićno-skeletnih tkiva (kosti, hrskavica, tetiva, ligamenata, parodonta i dentina) (29). Sve molekule BMP-a, s iznimkom BMP1, pripadaju super obitelji protuupalnog čimbenika TGF- $\beta$ . Proteini BMP-2, BMP-4 i BMP-7 pokazuju osteogeni potencijal. BMP-2 se u parodontologiji pokazao korisnim pri zbrinjavanju infrakoštanih, alveolarnih, furkacijskih i fenestracijskih defekata. Nakon obrade površine implantata

BMP-om, dokazano je značajno smanjenje otpuštanja proupalnih čimbenika IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  kao i povećana diferencijacija osteoprogenitornih stanica, dok se BMP-7 pokazao korisnim pri stimulaciji cijeljenja furkacijskih defekata klase III (30). Unatoč tome što još uvijek nisu odobreni za široku kliničku primjenu u stomatologiji od strane FDA, BMP imaju potencijal postati standard u liječenju koštanih defekata s otežanim cijeljenjem (31).

#### Derivati omega-6 i omega-3 masnih kiselina

Derivati esencijalnih omega-6 i omega-3 masnih kiselina, u koje spadaju lipoksini, resolvini, protektini i maresini sudjeluju u proliferaciji i diferencijaciji matičnih stanica te pospješuju stvaranje protuupalnog M2 - fenotipa makrofaga, čime stvaraju povoljne uvjete za cijeljenje tkiva (32). Zbog navedenih svojstava ove molekule postaju sve značajnije u razvoju novih metoda liječenja parodontne bolesti, a posebno se ističe resolvin E1 (RvE1) i lipoksin A4. Istraživanja na životinjskim modelima dokazuju regenerativnu sposobnost topikalno primijenjenog RvE1 te značajnu redukciju mikroflore parodontnih patogena u odnosu na placebo skupinu. Topikalno primijenjeni analoglipoksina A4 kod eksperimentalnog parodontitisa na životinjskom modelu također pokazuje regenerativna i antimikrobna svojstva, a uz to utječe na ekspresiju ostalih protuupalnih derivata omega-6 i omega-3 masnih kiselina. Zbog činjenice da navedene molekule imaju sposobnost zaustavljanja gubitka kosti i cijeljenje iste te neizravni učinak na redukciju patogene mikroflore, svrstavaju se u agense s potencijalom regeneracije parodontnih tkiva. Potrebna su daljnja klinička istraživanja kako bi se procijenila njihova učinkovitost i sigurnost u liječenju parodontitisa (33).

#### Zaključak

Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju novi je koncept liječenja parodontitisa. Upotreba modulirajućih agensa uz konvencionalnu terapiju može biti korisna u liječenju pacijenata s povišenim rizikom, kod kojih produljen i prekomjeran upalni odgovor domaćina na bakterijski biofilm dovodi do pojačane aktivnosti destruktivnih čimbenika te posljedičnog oštećenja parodontnog tkiva. Trenutno je Periostat® jedini lijek koji je odobren i indiciran za sistemsku primjenu kao pomoćno sredstvo koje se koristi uz konvencionalne metode liječenja parodontitisa. Razvitak novih modulirajućih agensa omogućio bi kliničarima utjecaj na različite destruktivne čimbenike i procese odgovorne za oštećenje parodontnog tkiva te kontrolu nad brojnim biokemijskim procesima zaslužnima za razvoj parodontitisa. Svrha je postići poboljšani i predvidljivi odgovor domaćina na konvencionalne metode liječenja te na taj način osigurati dugotrajniju stabilnost parodontnih tkiva. 



LITERATURA

- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S162–S70.
- Ryan ME, Gu Y. Host Modulation. In: Newman MG, Takei H, Klokkeveld PR, Carranza FA. *Newmann and Carranza's clinical periodontology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier health sciences; 2019. p. 564-73.
- Rateitschak KH, Rateitschak EM, Wolf HF. *Parodontologija: Stomatološki atlas*. 3th ed. Plančak D, editor. Zagreb: Naklada Slap; 2008. 536 p.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14:9-11.
- Schäfer AS, Van der Velden U, Laine ML, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontal disease: new insights and challenges. In: Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set. 6th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015. p. 290-310.
- Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Wolff MS, Lee HM, Meinberg TA, et al. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes [published correction appears in *J Clin Periodontol*. 2007 Dec;34(12):1097. Lee, His-Ming [corrected to Lee, Hsi-Ming]]. *J Clin Periodontol*. 2007;34(9):768-75.
- Papapanou PN, Lindhe J. Epidemiology of Periodontal Diseases. In: Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set. 6th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015. p. 125-56.
- Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol* 2000. 2018;76(1):131-49.
- Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, McNamara T, Ramamurthy NS, et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-B activation activities of periodontal pathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *J Periodontol*. 2002;73(1):79-85.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol*. 1993;64(5 Suppl):432-44.
- Bhatavadekar NB, Williams RC. Modulation of the host inflammatory response in periodontal disease management: exciting new directions. *Int Dent J*. 2009;59(5):305-8.
- Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, Buchanan W, Doyle MJ, Meredith MP, et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1995;66(5):329-38.
- Bhavsar NV, Trivedi SR, Dulani K, Brahmabhatt N, Shah S, Chaudhri D. Clinical and radiographic evaluation of effect of frisedronate 5 mg as an adjunct to treatment of chronic periodontitis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2611-9.
- Sheokand V, Chadha VS, Palwankar P. The comparative evaluation of 1% alendronate gel as local drug delivery system in chronic periodontitis in smokers and non-smokers: Randomized clinical trial. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(2):198-203.
- Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep AR. One percent alendronate and aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(3):e12334.
- Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*. 1998;12(2):12-26.
- Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with anti-proteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):12-
- Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2011;82(11):1570-81.
- Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis of the non-surgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(7):508-24.e5.
- Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol* 2000. 2020;82(1):186-204.
- Čes D. *Emdogain u parodontnoj kirurgiji [master's thesis]*. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 33 p.
- Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestøl JF, Foster SJ, Thiemermann C, et al. Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. *J Periodontol Res*. 2006;41(3):208-13.
- Almqvist S, Werthén M, Lyngstadaas SP, Gretzer C, Thomsen P. Amelogenin modulate cytokine expression in LPS-challenged cultured human macrophages. *Cytokine*. 2012; 58(2):274-9.
- Villa O, Brookes SJ, Thiede B, Heijl L, Lyngstadaas SP, Reseland JE. Subfractionation of enamel matrix derivative differentially influence cytokine secretion from human oral fibroblasts. *J Tissue Eng*. 2015;6:2041731415575857.
- Lee AZ, Jiang J, He J, Safavi KE, Spangberg LS, Zhu Q. Stimulation of cytokines in osteoblasts cultured on enamel matrix derivative. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(1):133-8.
- Nasirzade J, Kargarpour Z, Hasannia S, Strauss FJ, Gruber R. Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. *J Periodontol*. 2020;91(2):244-52.
- Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leukocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(1):67-82.
- Panda S, Purkayastha A, Mohanty R, Nayak R, Sathpaty A, Das AC, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) in non-surgical periodontal therapy: a randomized clinical trial. *Braz Oral Res*. 2020;34:e034.
- Dumić-Čule I. Utjecaj koštanih morfogenetskih proteina 2 i 7 na volumen kosti u štakora s uklonjenom štitnom i doštinitnim žlijezdoma [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. 75 p.
- Zhang X, Zhang Z, Shen G, Zhao J. Enhance osteogenic activity and anti-inflammatory properties of Lenti-BMP-2-loaded TiO2 nanotubular layers fabricated by lyophilization following trehalose addition. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:429-39.
- Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res*. 2014;93(4):335-45.
- Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve?. *Periodontol* 2000. 2020;82(1):205-13.
- Osorio Parra MM, Elangovan S, Lee CT. Specialized pro-resolving lipid mediators in experimental periodontitis: A systematic review. *Oral Dis*. 2019;25(5):1265-76.

# Antimikrobna fotodinamska terapija u parodontologiji

Marta Adam<sup>1</sup>

Sandra Veličan, dr. med. dent.<sup>2</sup>

doc. dr. sc. Domagoj Vražić<sup>3</sup>

[1] studentica 5. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] diplomirala u akademskoj godini 2016./2017.

[3] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Uvod

Parodontitis je učestala bolest usne šupljine, i općenito jedna od najraširenijih kroničnih bolesti, koja je višezročne etiologije te može dovesti do nepovratnog oštećenja potpornog aparata zuba i naposljetku gubitka samog zuba. Glavni uzročnik parodontnih bolesti jest perzistirajući dentalni plak u kojem se koloniziraju parodontopatogene bakterije. Neki parodontopatogeni poput *Porphyromonas gingivalis* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* mogu potencijalno invadirati meka tkiva što može otežati klasični tijek liječenja koji podrazumijeva eliminaciju parodontopatogenih bakterija (1).

Cilj parodontološke terapije jest spriječiti daljnji tijek bolesti te umanjiti simptome. Inicijalna terapija je zlatni standard liječenja. Iako je velik broj istraživanja pokazao značajno poboljšanje stanja nakon ispravno provedene inicijalne parodontološke terapije, potpuno uklanjanje subgingivnih parodontnih patogena ponekad nije uvijek moguće. Kako bi se unaprijedili rezultati inicijalne terapije kod uznapredovalog parodontitisa, kao dodatno pomoćno sredstvo mogu se koristiti antibiotici ukoliko za to postoji indikacija (2). Dugotrajna upotreba sistemskih antibiotika izlaže pacijente riziku od razvoja sojeva otpornih na antibiotike i superinfekcija. Osim toga, zbog anatomskih karakteristika okolnih tkiva i

smanjene propusnosti biofilma, otežana je ravnomjerna distribucija antibiotika. Nedostaci standardnog liječenja parodontitisa doveli su do dodatnih pomoćnih terapijskih opcija, kao što je primjerice antimikrobna fotodinamska terapija.

## Antimikrobna fotodinamska terapija

Antimikrobna fotodinamska terapija je napredna metoda antimikrobnog liječenja koja uključuje primjenu netoksične boje, odnosno fotoaktivatora, izvora svjetlosti te molekularni kisik (Slika 1.) (5). Fotoaktivator se veže za ciljne stanice i uz pomoć svjetlosti odgovarajuće valne duljine aktivira se i prelazi iz osnovnog u više energetske stanje (6). Posljedično dolazi do oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i citoplazmatske membrane te inaktivacije membranskih transportnih sustava (7). Fotodinamskom terapijom se ne uništavaju samo bakterije, već i endotoksini (8). Osim navedenog, laserska svjetlost valne duljine 660 nm ima fotobiološke učinke na zdrave stanice tkiva kao što su ublažavanje boli, poticanje epitelizacije, sinteze kolagena i stvaranja krvnih žila te smanjenje edema i upale.

Osim u parodontologiji, aPDT danas ima značajno širu primjenu te se koristi i u ostalim granama dentalne medicine poput endodoncije i restaurativne dentalne medicine te oralne kirurgije.

## Primjena aPDT-a u parodontologiji

U zadnje vrijeme postoji sve više kliničkih istraživanja o učinkovitosti i mogućoj dodatnoj vrijednosti antimikrobne fotodinamske terapije u parodontološkoj terapiji.

Chambrone i sur. dokazali su da u pacijenata s parodontitisom i periimplantitisom aPDT može dovesti do kliničkog poboljšanja (9). Međutim, što su džepovi dublji uspješnost aPDT-a je manja, posebno u slučaju periimplantitisa. Postoji sklonost pojave većeg broja mjesta rezidualnog krvarenja (10).

U pacijenata s kroničnim parodontitisom, istraživanja su pokazala da primjena kombinacija inicijalne terapije i aPDT-a može rezultirati značajnim kratkoročnim kliničkim poboljšanjem koje se očituje u smanjenju dubine sondiranja i/ili krvarenje u odnosu na inicijalnu terapiju. Učinkovitost aPDT-a u odnosu na sustavnu primjenu antibiotika amoksicilina i metronidazola u pacijenata s kroničnim parodontitisom nije dokazana. Međutim, u pacijenata sa agresivnim parodontitisom, primjena aPDT-a nije dovoljna te ne može zamijeniti sustavnu primjenu antibiotika. Primjena antibiotika indicirana je zbog veće mogućnosti prodiranja u dublje dijelove parodontnog tkiva. Dok se fotoaktivator nakuplja samo u površinskim dijelovima vezivnog tkiva, djeluje

jući na bakterije koje se tamo nalaze, bez učinka na dublje dijelove (11).

Sculean i sur. su 2015. godine objavili pregledni rad u kojem su željeli vidjeti da li je aPDT učinkovita terapija pri liječenju parodontnih i periimplantatnih bolesti. Prema tada trenutno dostupnim dokazima, zaključili su da kod pacijenata s kroničnim parodontitisom dodatna primjena aPDT-a može rezultirati značajno boljim kliničkim rezultatima kratkoročno u pogledu smanjenja krvarenja i dubine sondiranja, dok kod pacijenata s agresivnim parodontitisom aPDT ne može zamijeniti sistemsku primjenu antibiotika, amoksicilina i metronidazola. Postoje limitirani dokazi da aPDT može zamijeniti lokalnu primjenu antibiotika. Kao kliničku preporuku iznose da se aPDT može koristiti kao pomoćna terapija zajedno sa subgingivnom mehaničkom instrumentacijom, no zbog troškova i limitiranosti vremenom možda je primjerenija u potpornoj fazi (12).

Xue i sur. su 2017. objavili pregledni rad u kojem su zaključili da rezultati istraživanja ukazuju na dodatno kliničko poboljšanje ukoliko se koristi i aPDT kod rezidualnih džepova u pacijenata s kroničnim parodontitisom na potpornoj terapiji, međutim postoji potreba za daljnjim dobro dizajniranim istraživanjima (13). Salvi i sur. pregledom trenutno dostupne literature u 2020. godini uka-


zuju da su dostupni dokazi ograničeni uslijed različite metodologije i dizajna istraživanja, te velike razlike u prikazanim rezultatima nakon šest mjeseci praćenja za aPDT, ali i lasere općenito kao pomoćno sredstvo kod struganja i poliranja korijenskih površina kod neliječenog parodontitisa (14). Do sličnog zaključka su došli i Alabker i sur. kada su radili pregled trenutno dostupne literature kako bi odgovorili na pitanje koliko je učinkovita aPDT i terapija laserom kod liječenja periimplantatnog mukozitisa. Predložili su da bi se rezultati koji su nejasni trebali smatrati preliminarnim što ukazuje na potrebu provođenja kontroliranih randomiziranih studija s dugotrajnim praćenjem i standardiziranim usporedbama laserskih parametara (15).

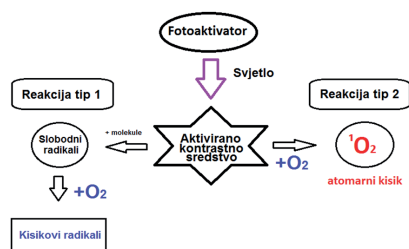
#### Klinički tijek

Prije početka antimikrobne fotodinamske terapije potrebno je ukloniti sve supra- i subgingivne naslage kako bi fotoaktivator mogao doprijeti do parodontopatogenih bakterija, posebno u dnu džepova. Terapija se provodi neposredno ili najkasnije 1 do 2 dana nakon uklanjanja naslaga (Slika 2. i 3.). Fotoaktivator se nanosi od dna džepa prema gingivalnom rubu. Potrebno je prekriti sve površine džepova. Kod džepova većih od 6 mm ili kroničnih infekcija, fotoaktivator se ostavlja da djeluje najmanje 1 do 3 minute (Slika 4.). Višak boje se uklanja ispiranjem vodom ili fiziološkom otopi-

nom (Slika 5.). Zadnji dio postupka je upotreba diodnog lasera kao izvora svijetlosti. Laserom je potrebno osvijetliti sve površine džepova na isti način kao i kod nanošenja fotoaktivatora, od dna džepa prema gingivalnom rubu, i to u trajanju od 10 sekundi po mjestu primjene (Slika 6. i 7.). Nakon završetka terapije, plava boja na zubima ostaje 2 do 6 sati te spontano nestaje uslijed ispiranja slinom ili tekućinama (Slika 8.). Kao i nakon svake inicijalne terapije, nakon 6 tjedana do 3 mjeseca potrebno je napraviti kontrolni pregled i re-evaluaciju kako bi objektivno procijenili rezultat naše terapije, te kako bi mogli planirati i usmjeriti daljnji tijek parodontološke terapije (Slika 9.).

#### Zaključak

Antimikrobna fotodinamska terapija je sigurna i jednostavna pomoćna metoda pri liječenju parodontitisa i periimplantatnih bolesti koja može dovesti do kratkoročnog kliničkog poboljšanja koje se očituje kao smanjenje krvarenja i broja bakterija u džepu bez nuspojava i mogućnosti razvoja antimikrobne rezistencije. Međutim dokazi o stvarnoj uspješnosti terapije su ograničeni malim brojem kontroliranih studija i heterogenosti dizajna istraživanje. 



Slika 1. Prikaz reakcije fotokemijske reakcije (preuzeto s ref. 6)



Slika 2. Fotoaktivator i parodontološki nastavak za uređaj



Slika 3. Stanje u usnoj šupljini nakon supra- i subgingivnog uklanjanja naslaga



Slika 4. Nanošenje fotoaktivatora



Slika 5. Stanje u usnoj šupljini nakon ispiranja viška fotoaktivatora



Slika 6. Uređaj i njegova primjena (parodontološki nastavak)



Slika 7. Uređaj i njegova primjena (parodontološki nastavak)



Slika 8. Stanje u usnoj šupljini nakon završene antimikrobne fotodinamske terapije



Slika 9. Kontrolni pregled i re-evaluacija

## LITERATURA

- Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *Journal of Periodontology*. 2005;76(12):2187–93.
- Joseph B, Janam P, Narayanan S, Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. *Biomolecules*. 2017;7(4):79.
- Kanwar I, Sah AK, Suresh PK. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies. *CPD [Internet]*. 2017 [cited 2021 Sep 13];23(14).
- Park D, Choi EJ, Weon K-Y, Lee W, Lee SH, Choi J-S, et al. Non-Invasive Photodynamic Therapy against Periodontitis-causing Bacteria. *Sci Rep*. 2019;9(1):8248.
- Javali MA, AlQahtani NA, Ahmad I, Ahmad I. Antimicrobial photodynamic therapy (light source; methylene blue; titanium dioxide): Bactericidal effects analysis on oral plaque bacteria: An in vitro study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*.

- 2019;22(12):1654.
- Veličan S. Antimikrobna fotodinamska terapija u parodontologiji [master's thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 7 p.
- Singh H, Khurana H, Singh M. Photodynamic therapy: Truly a marriage between a drug and a light. *Muller J Med Sci Res*. 2014;5(1):48.
- Kömerik N, Wilson M, Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem Photobiol*. 2000;72(5):676–80.
- Chambrone L, Wang H-L, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol*. 2018;89(7):783–803.
- Zeza B, Farina R, Piloni A, Mongardini C. Clinical outcomes of experimental gingivitis and peri-implant mucositis treatment with professionally administered plaque removal and photodynamic therapy. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(2):e58–64.
- Souza EQM, da Rocha TE, Toro LF, Guiati IZ, Ervolino E, Garcia VG, et al. Antimicrobial photodynamic therapy compared to

- systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101808.
- Sculean A, Aoki A, Romanos G, Schwarz F, Miron RJ, Cosgarea R. Is Photodynamic Therapy an Effective Treatment for Periodontal and Peri-Implant Infections? *Dent Clin North Am*. 2015;59(4):831–58.
- Xue D, Zhao Y. Clinical effectiveness of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for residual pockets during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;17:127–33.
- Salvi GE, Stähli A, Schmidt JC, Ramseier CA, Sculean A, Walter C. Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:176–98.
- Albaker AM, ArRejaie AS, Alrabiah M, Abduljabbar T. Effect of photodynamic and laser therapy in the treatment of peri-implant mucositis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21:147–52.

## Etiologija i terapija hiperplazije gingive

Ana Lucija Perković, dr. med. dent.<sup>1</sup>  
doc. dr. sc. Domagoj Vražić<sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2020./2021.

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Povećanje gingive, odnosno hiperplazija ili hipertrofija, jest povećanje ili broja ili volumena stanica koje može dovesti do narušavanja funkcije i estetike usne šupljine (1). Prema raširenosti hiperplazija gingive može biti lokalizirana i generalizirana, prema lokalizaciji promjena može biti na marginalnoj ili interdentalnoj gingivi (Slika 1.), a prema zahvaćenosti gingive lezije mogu biti difuzne (Slika 2. i 3.) ili diskretne (2). Prema etiologiji i patohistologiji uzrok povećanja gingive može biti upalnog karaktera, zbog uzimanja lijekova koji izazivaju hiperplaziju gingive, zbog sustavne bolesti ili stanja, genetski, zbog razvoja neoplastične tvorbe ili pak lažnog povećanja gingive. S obzirom na to da je etiologija široka, kliničar mora biti spretna i uložiti truda kako bi otkrio pravi uzrok povećanja gingive (3). Da bi se postavila konačna dijagnoza, potrebno je ispitati pacijenta, utvrditi opću medicinsku, stomatološku i parodontološku anamnezu te provjeriti oralnu higijenu. Već se anamnezom neke dijagnoze mogu isključiti i usmjeriti prema konačnoj dijagnozi (4).

### Etiologija

Etiologija povećanja gingive je multifaktorijalna i ponekad se kliničkim pregledom ne može dijagnosticirati uzrok pa je potrebno učiniti dodatne dijagnostičke testove. Uzroci hiperplazije gingive mogu biti upalna stanja, lijekovi, genetika, razna sistemska stanja i bolesti te idiopatski (3).

**Povećanje gingive uzrokovano lijekovima** nastaje kod pacijenata koji uzimaju imunosupresive, antiepileptike i blokatore kalcijevih kanala, primjerice nifedipin (1). Ciklosporin, imunosupresiv kojeg najčešće konzumiraju pacijenti s transplantiranim organom ili koštanom srži, najskloniji je razvoju hiperplazije gingive, a djeluje tako da povećava upalni odgovor gingive na plak. Od antiepileptika najčešći je uzročnik fenitoin i djeluje tako da povećava količinu fibroblasta, a reducira količinu kolagenaze, što posljedično dovodi do nakupljanja kolagena i povećanja tkiva gingive. Nifedipin je najučestaliji uzročnik iz skupine blokatora kalcijevih kanala, a djeluje tako da sprječava ulazak kalcija u stanicu i time smanjuje aktivnost kolagenaze. Tako se

prekomjerno nakuplja kolagen što dovodi do hiperplazije tkiva gingive. Hiperplazija gingive inducirana lijekovima javlja se generalizirano, ali izraženije u frontalnoj regiji gornje i donje čeljusti te se nikad ne javlja u bezubim prostorima (2).

**Upalna povećanja** mogu biti akutna i kronična koja su češća. Kronična su većinom generalizirana stanja uzrokovana povećanom količinom plaka, neadekvatnim ispunom ili neprilagođenom protezom, ortodontskom terapijom (Slika 4.), disanjem na usta ili svim onim što može biti uzrok upalne reakcije. Kronične upalne promjene nastaju kao lagano uzdignuće interdentalne papile ili marginalne gingive koje uglavnom sporo progrediraju. Započinju kao minimalno povećanje koje se s vremenom može povećati u tolikoj mjeri da prekrije cijelu krunu zuba. Povećanje može biti lokalizirano ili generalizirano, a uglavnom je bezbolno, osim ako se ne razvije akutna infekcija ili trauma. Također kronično upalno povećanje može se javiti kao diskretno povećanje koje nalikuje na tumorsku masu (2,5). Akutna upalna sta-



**Slika 1.** Prikaz hiperplazije gingive koja je lokalizirana interdentalno s vidljivim znakovima upale poput promjene boje, konzistencije tkiva, prisutnog krvarenja i povećanja volumena gingive



**Slika 2.** Prikaz difuzno proširene hiperplazije gingive izražene na vestibularnim i bukalnim ploham maksilarne gingive



**Slika 3.** Prikaz stanja nakon izvršene gingivektomije diodnim laserom

nja češće su izolirana povećanja gingive, a to mogu biti gingivni, parodontni (lateralni), periapikalni i perikoronarni apscesi (2).

Neka **sistemska stanja i bolesti** mogu razviti oralne manifestacije, pri čemu prevladava povećanje gingive. U nekim sustavnim stanjima nastaju jer je organizam osjetljiv na plak, primjerice u hormonskom disbalansu (trudnoća, pubertet ili menstrualni ciklus), nutritivnom manjku (nedostatak vitamina C) ili alergijskim reakcijama (plazmastanični gingivitis) (2). Uz to postoje i sistemske bolesti koje se mogu manifestirati kao hiperplazija gingive poput leukemije, multiplog mijeloma, dijabetesa, te neke granulomatozne bolesti poput sarkoidoze, tuberkuloze, Wegenerove granulomatoze ili Chronove bolesti (6).

U pubertetu pak dolazi do **hormonskog disbalansa** koji uz lošiju oralnu higijenu može rezultirati nastankom povećanja gingive, stoga je najbitnije da adolescenti nauče adekvatno održavati oralnu higijenu (7). Tijekom **trudnoće** dolazi do porasta spolnih hormona progesterona i estrogena, što dovodi do povećane propusnosti kapilara, tkivo postaje edematozno i razvija se upalna reakcija predvođena upalnim stanicama. Gingiva postaje osjetljivija na biofilm pa posljedično mogu nastati hiperplazija gingive ili tumor gravidarum (2). Istraživanje Jain i suradnika navodi da se kod 44.2% trudnica javljaju neke promjene na sluznici kao što su tumor gravidarum, hiperplazija gingive, oralna kandidijaza, migracijski glositis, gingivitis, afte ili teleangiektazije (8). Većina promjena spontano prolazi nakon trudnoće, ali ako je tijekom trudnoće nužan neki kirurški zahvat onda je najsigurnije u drugom tromjesečju, iako se preporučuje izbjegavanje svih invazivnih zahvata dok trudnoća ne završi. Iznimno je bitno naglasiti važnost održavanja oralne higijene kako bi se prevenirao nastanak bilo kakve promjene u

usnoj šupljini tijekom trudnoće (2, 9).

Genetska predispozicija također je jedan od etioloških faktora, a stanje koje se javlja naziva se **nasljedna fibromatoza gingive**. Pretpostavlja se da je razlog pretjerano stvaranje TGF-beta 1 koji povećava koncentraciju fibroblasta i samim time potiče pretjerano stvaranje fibroznog tkiva (4), a najčešće se javlja u ranoj životnoj dobi (10).

**Idiopatska hiperplazija gingive** jest stanje nepoznatog uzroka koje se javlja i na slobodnoj i na pričvrstnoj gingivi, za razliku od hiperplazije uzrokovane lijekovima. Nepoznat je i način nasljeđivanja, a aktivacija povećanja stanica gingive usko se povezuje s plakom jer se pojavljuje kada kreće mliječna ili trajna denticija, te ekstrakcijom zuba promjena nestaje (2, 10).

Ako je lezija izolirana, nazivamo ju **epulis** i ona podsjeća na tumorsku tvorbu, a neke od mogućih dijagnoza mogu biti i prave neoplazme. U benigne tvorbe spadaju fibromi, gingivalna cista, papilom, tumor gravidarum, centralni i periferni gigantocelularni granulom, kongenitalni epulis, epulis fissuratum, piogeni granulom te rjeđe dijagnoze kao što su mioblastom, neurilemiom, neurofibrom, hemangiom, leukoplakija, nevus, mukokela ili ameloblastom (2, 11). Od malignih izoliranih povećanja gingive mogu se pojaviti planocelularni karcinom, melanom, fibrosarkom, limfosarkom, sarkom retikularnih stanica gingive i Kaposijev sarkom (12). Svi međusobno nalikuju jedan na drugog i u obzir dolaze diferencijalno dijagnostički, a prava se dijagnoza potvrđuje patohistološkom analizom. Povećanje kosti ili zubne strukture može izazvati **lažno povećanje gingive**, čije se stanje može dodatno otežati ako ga zahvati upala. (2)

#### Klinička slika i dijagnostika

Da bi se postavila dijagnoza povećanja gingive i pronašao uzrok samog povećanja, potrebna je detaljna anamneza, klinički

pregled te dodatni dijagnostički testovi, ako je potrebno. Povećanje gingive ima raznoliku etiologiju pa je iscrpna anamneza nužna, posebice opća medicinska jer se neke sistemske bolesti manifestiraju u usnoj šupljini kao hiperplazija gingive. U anamnezi je važno utvrditi ima li pacijent alergije, koje lijekove pije, je li pušač te ima li dijabetes. Zatim je potrebno napraviti ekstraoralni i intraoralni pregled. Ekstraoralnim pregledom obraća se pozornost na simetriju, tj. asimetriju lica lijeve i desne strane, postojanje otekline i crvenilo te se palpiraju limfni čvorovi i temporomandibularni zglob (TMZ). Intraoralni pregled odnosi se na inspekciju i palpaciju usnice i sluznice, tj. cjelokupne usne šupljine. Važno je procijeniti oralnu higijenu i fetor koji može imati intra ili ekstra oralni izvor mirisa. Pri pregledu parodonta i gingive svakako valja provjeriti postojanje plaka, teksturu i boju sluznice, gingivni rub, izgled interdentalne papile, krvarenje gingive te dubinu džepa. Potrebno je izmjeriti plak indeks (PI, engl. *plaque index*), indeks krvareće papile (PBI, engl. *papilla bleeding index*) ili krvarenje pri sondiranju (BOP, engl. *bleeding on probing*), indeks gingivnog povećanja (GOI, engl. *gingival overgrowth index*) te dubinu sondiranja (PD, engl. *probing depth*) i recesiju gingive (GR, engl. *gingival recession*) (4, 13). Kod indeksa povećanja gingive (GOI), postoje 4 stupnja razvijenosti povećanja gingive koje su uveli Angelopolus i Goaz 1972. godine (6). Stadij 0 označava normalnu gingivu bez prisutnosti povećanja, stadij 1 pokazuje blago zadebljanje marginalnog ruba gingive koje prekriva jednu trećinu krune zuba, stadij 2 ukazuje na umjerenu hiperplaziju gingive pri čemu je prekrivena jedna polovina krune tkivom, dok je stadij 3 najteži oblik hiperplazije gingive. Pritom su prekrivene dvije trećine krune zube ili čak cijela kruna (1). Hiperplazija gingive može biti bolna, otežavati žvakanje i govor te narušavati estetiku (6). Kao dodatna dijagnostička

sredstva koriste se biopsija, rendgenska analiza, alergološki testovi te laboratorijske pretrage (3).

### Terapija

S obzirom na dijagnozu nameću se dvije terapijske opcije, konzervativna i kirurška terapija.

**Konzervativna (nekirurška)** terapija podrazumijeva primarno sprovesti inicijalnu parodontološku terapiju, odnosno ukloniti supragingivne i subgingivne naslage koliko je to moguće, uzevši u obzir zadebljanje tkiva. Biofilm je pokretač upalnog procesa, stoga je oralnu higijenu potrebno podići na najviši nivo, bez obzira na etiologiju. Na reevaluaciji, koja se provodi 6 do 8 tjedana nakon inicijalne parodontološke terapije procjenjuje se hoće li biti potrebna kirurška sanacija. Ako je povećanje gingive nastalo zbog primjene lijekova, u dogovoru s nadležnim liječnikom valja raspraviti je li potrebna zamjena lijeka, iako i nakon toga postoji mogućnost recidiva. Sve sistemske bolesti koje se mogu manifestirati kao hiperplazija gingive potrebno je kontrolirati te reducirati količinu biofilma kako bi se smanjile lezije (1, 14). Prema nekim istraživanjima navodi se da je antibiotska potporna terapija dovela do poboljšanja. Pojavnost recidiva ovisi o nekoliko faktora, primjerice, dobi pacijenta, stupnju upale gingive, lijekovima koje pacijent konzumira ili održavanju oralne higijene (1). Jedan od načina ublažavanja po-

većanja gingive jest primjena azitromicina jer, prema nekim istraživanjima, pozitivno utječe na smanjenje hiperplazije gingive kod pacijenata na terapiji ciklosporinom ili nifedipinom (13).

**Kirurška terapija** može predstavljati opciju u slučaju da inicijalna parodontološka terapija nije dovela do dovoljnog smanjenja povećanja ili je primarno povećanje vrlo izraženo, kao kod nasljedne gingivalne fibromatoze. Terapijske su opcije najčešće gingivektomija i gingivoplastika, a rjeđe može biti potrebna i operacija režnja (1). Ako je tkivo fibrozno i čvrsto te volumno jako povećano, ili je prisutan manjak pričvrzne gingive, preporučuje se **operacija režnja**. Danas se najčešće koristi modificirana operacija režnja (Kirklandov režanj) pri čemu nema vertikalnih rastretnih incizija, već se samo intrasulkularna incizija produlji mezijalno i distalno, ili modificirani Widmanov režanj ukoliko je planirana i ekscizija povećanog dijela gingive. Nakon što se odigne režanj, provodi se detaljno struganje i poliranje korjenova, uklanja granulacijsko tkivo i, ako postoje, koštane izbočine. Režanj se zatim vrati u originalni položaj i fiksira interdentalnim šavovima, te se želi postići primarno cijeljenje (4, 5).

**Gingivoplastika** je proces preoblikovanja gingive kako bi se formirao što prirodniji oblik gingive. Izvodi se uz pomoć skalpela, elektrotoma ili lasera tako da se

oblikuje valoviti rub gingive. Cilj je preoblikovati i stanjiti pričvrсну gingivu te formirati fiziološki izgled interdentalnih papila (2). Ekscizija mora biti precizna, tako da se ukloni samo nepotrebno gingivno tkivo, i ne smije se ogoliti kost. Cijeljenje je granulacijskim tkivom, odnosno sekundarno (13).

**Gingivektomija** je kirurški postupak kojeg je prvi opisao Robiscek 1884. godine. Cilj je zahvata uklanjanje gingivalnog džepa, što pripada resektivnoj kirurgiji, ali i postupak kojim se može produžiti klinička kruna i prikazati rub krunice ili kaviteta, što su značajke mukogingivne kirurgije. Postupak se može obavljati skalpelom, laserom ili elektrokauterom, a danas je najčešći kirurški način zbrinjavanja hiperplazije gingive (5, 13). Gingivektomija se izvodi kada je tkivo mekano i teško za manipulaciju, ali samo u slučaju da je prisutno dovoljno pričvrzne gingive te se ne smije narušiti biološka širina (2, 5). Gingivektomija laserom (Slika 4., 5. i 6.) ili elektrokauterom je ugodnija pacijentu jer uzrokuje manju bolnost, ubrzava postupak, te se postiže trenutna hemostaza. Od lasera za gingivektomiju najčešće se koristi diodni laser, no i drugi laseri koji se koriste u dentalnoj medicini imaju isti terapijski slijed. Upotreba lasera ima nekoliko prednosti pri korištenju u mekom tkivu. Uzrokuje manja krvarenja, proizvodi najmanju bol, ima najmanju sklonost za razvoj infekcija ili stvaranje ožiljaka (14). Pri radu s elek-



**Slika 4.** Predoperativno stanje hiperplazije gingive kod pacijenta s ortodontskim aparatom koja je izražena u području fronte



**Slika 5.** Prikaz postoperativnog stanja istog pacijenta odmah nakon provedene gingivektomije diodnim laserom




**Slika 6.** Prikaz postoperativnog stanja istog pacijenta nakon 6 mjeseci od provedene gingivektomije diodnim laserom, prije drugog korektivnog zahvata

trokauterom treba izbjegavati kontakt s kosti i cementom jer uzrokuje trajnu štetu (5). Elektrokautele valja oprezno koristiti kod pacijenata s ugrađenim pacemakerom ili defibrilatorom jer mogu stvoriti elektromagnetske smetnje te se ne mogu koristiti kod pacijenata koji imaju nezaštićene uređaje (15). Ako se radi s elektrokauterom, potrebno je radnu jedinicu udaljiti barem 15 cm od ugrađenog uređaja, stojeći iza pacijenta i provjeravajući svojstva uređaja i elektrokautele (16).

### Zaključak

Da bi ishod liječenja hiperplazije gingive bio učinkovit i uspješan, potrebno

je poznavanje etiologije i patohistologije određenih kliničkih stanja i bolesti kako bi se povećanje gingive u konačnici držalo pod kontrolom. Povećanje tkiva gingive jedan je od prvih znakova nekih sistemskih bolesti, a neka od njih mogu biti maligna. Prepoznavanjem simptoma i daljnjim upućivanjem pacijenta na obradu maligno se stanje može otkriti u samom početku razvoja i time pacijentu omogućiti veću šansu za preživljenje. Terapijska rješenja moraju biti što jednostavnija, ali učinkovita. Inicijalna parodontološka terapija uglavnom je prvi korak liječenja, a vrijeme i imunološki odgovor pacijenta pokazat će je li nužna kirurška sanacija. Važno je da

na kraju terapije pacijent ima zadovoljenu mastikatornu funkciju i estetiku koja je pojavom povećanja gingive bila narušena. Zbog mogućnosti javljanja recidiva, pacijenta je potrebno redovito naručivati na kontrole. 

Slike 1-6: Ljubaznošću doc. dr. sc. Domagoja Vražića

## LITERATURA

1. Mawardi H, Alsubhi A, Salem N, Alhadlaq E, Dakhil S, Zahran M, Elbadawi L. Management of medication-induced gingival hyperplasia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(1):62-72.
2. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Elsevier Health Sciences, 9th edition: 2002.
3. Agrawal AA. Gingival enlargements: Differential diagnosis and review of literature. *World J Clin Cases.* 2015;3(9):779-88.
4. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4. izd. editor. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. P. 5-27, 269-97, 520-31.
5. Bhatnagar S. Treatment of Gingival Enlargement. In: Eddin Omar Al Ostwani A, editor. *Gingival Disease - A Professional Approach for Treatment and Prevention* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.inte->

- [chopen.com/chapters/65145](https://www.intechopen.com/chapters/65145)
6. Levarda-Hudolin K, Hudolin T, Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž. Oral Lesions in Kidney Transplant Recipients. *Acta Clin Croat.* 2016;55(3):459-63.
  7. Cekić-Arambašin A. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005. 98-136 p.
  8. Jain K, Kaur H. Prevalence of oral lesions and measurement of salivary pH in the different trimesters of pregnancy. *Singapore Med J.* 2015;56(1):53-7.
  9. Bett JVS, Batistella EÂ, Melo G, Munhoz E de A, Silva CAB, Guerra EN da S, et al. Prevalence of oral mucosal disorders during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(4):270-7.
  10. Boutiou E, Ziogas IA, Giannis D, Doufexi A-E. Hereditary gingival fibromatosis in children: a systematic review of the literature. *Clin Oral Invest.* 2021;25(6):3599-607.
  11. Bozzo L, Machado MA, de Almeida OP, Lopes MA, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: report of three cases. *J Clin*

- Pediatr Dent.* 2000;25(1):41-6.
12. Eroglu CN, Tunç SK, Elasan S. Removal of epulis fissuratum by Er,Cr:YSGG laser in comparison with the conventional method. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(11):533-9.
  13. Wolf H.F, Rateitschak-Plüss, Rateitschak K.H. *Parodontologija: Stomatološki atlas*. 3. izd. Plančak D. Zagreb: Naklada Slap; 2009. P 8-9, 165-73.
  14. Musaa FE, Awazli LG, Alhamdani F. Gingival Enlargement Management using Diode Laser 940 nm and Conventional Scalpel Technique (A Comparative Study). *Iraqi Journal of Laser,* 16(B), pp. 1-9.
  15. F. J. Hughes, K. G. Seymour, W. Turner, S. Shahdad, F. Nohl. *Clinical Problem Solving in Periodontology & Implantology*: Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto; British Library, 2013. P. 77-9.
  16. Tom J. Management of Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Dental, Oral, and Maxillofacial Surgery. *Anesth Prog.* 2016;63(2):95-104.



## Endodontski liječeni zubi i keramičke ljskice - indikacija ili kontraindikacija?

Nikolina Horvatek<sup>1</sup>, Jana Joksimović<sup>1</sup>  
izv. prof. dr. sc. Andreja Carek<sup>2</sup>

[1] studentice 5. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
[2] Zavod za fiksnu protetiku, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Uvod

Endodontski liječeni zubi pokazuju smanjenje udjela vode u sastavu tvrdih zubnih tkiva za 9%, no navedena promjena ne utječe na njihovu čvrstoću, tvrdoću, otpornost na lom i Youngov modul elastičnosti. Sastav kolagena vitalnih i endodontski liječenih zuba također se značajno ne razlikuje. Međutim, promjene biomehaničkog ponašanja endodontski liječenih zubi, njihova krhkost i podložnost lomovima, posljedica su primjene tekućina za ispiranje korijenskih kanala (natrijev hipoklorit, EDTA) te intrakanalnih uložaka (kalcijev hidroksid) za vrijeme endodontskog zahvata (1). Ipak, na krhkost endodontski liječenih zubi najviše utječe gubitak tvrdog zubnog tkiva pri izradi trepanacijskog kaviteta, uklanjanju karijesa ili prijašnjih ispuna (2). Sljedeći problem vezan uz endodontski liječene zube odnosi se na promjenu boje koja nastaje nakon traume zbog degeneracije pulpnog tkiva praćene krvarenjem ili zbog ostataka pulpnog tkiva nakon neodgovarajućeg endodontskog zahvata. Također, diskoloraciju mogu izazvati i materijali za punjenje korijenskih kanala te hiperkalcifikacija dentina (3). Upravo nam navedeni problemi, smanjena krutost i diskoloracija endodontski liječenih zubi, postavljaju pitanje kako ih adekvatno postendodontski zbrinuti, a da su funkcijski i estetski zahtjevi zadovoljeni.

### Postendodontska opskrba prednjih zubi

Restauracija avitalnog prednjeg zuba

zahtjeva precizno planiranje i visoku estetiku. Također, u obzir se moraju uzeti i funkcijski razlozi, jer su prednji gornji zubi izloženi savijanju te je krutost njihovo najznačajnije obilježje, za razliku od stražnjih zubi, koji podnose tlačna opterećenja te im je elastičnost najznačajnije svojstvo (4). Odluka o vrsti restauracije ponajprije ovisi o količini izgubljenog tvrdog zubnog tkiva na prednjim zubima. Ako je jedini defekt mali trepanacijski otvor s palatinalne strane, zub se može zbrinuti izravnim kompozitnim ispunom. Kod većeg gubitka tvrdog zubnog tkiva indicirana je postava ljskice ili krunice s ili bez intrakanalnog kolčića (5). Krunica je terapijsko sredstvo za zub koje u potpunosti prekriva brušeni dio zuba, dok je ljskica minimalno invazivni protetski nadomjestak koji prekriva vestibularnu plohu zuba, odnosno pripada neretnetivnoj aditivnoj, adhezivnoj stomatologiji (6).

### Keramičke ljskice

Keramičke ljskice danas su metoda izbora za mnoge estetske korekcije te pokazuju brojne prednosti u odnosu na kompozitne ljskice. Mogu se napraviti od svih vrsta keramika, iako se najčešće rade od glinične, koja pokazuje izvanredna estetska svojstva i veliku mogućnost individualizacije, i litij-disilikatne čiji je postupak izrade olakšan uvođenjem CAD/CAM tehnologije (7). Hoće li se raditi ljskica od glinične ili litij-disilikatne keramike, ovisi prvenstveno o diskoloraciji samog

zuba ispod ljskice. Kod jačih diskoloracija indicirana je litij-disilikatna keramika.

Keramičke ljskice koriste se kod promjene nagiba, oblika, dužine i boje zuba, te zatvaranje dijastema. Kontraindikacije primjene keramičkih ljskica su gingivitis, nezadovoljavajuća oralna higijena, zubi s velikim ispunima i manjkom cakline te bruksizam (8). Unatoč tome što se endodontski liječeni zubi ne navode kao kontraindikacija za postavu ljskica, među doktorima dentalne medicine vlada mišljenje da se ljskice trebaju izbjegavati kod avitalnih zubi. Kao ograničenja endodontski liječenih zubi za ovu estetsku soluciju navode se promjena boje zuba i/ili nedostatak cakline koja je potrebna za adhezivnu vezu (9). Zbog samo 2% vode u sastavu cakline, veza adheziva i cakline je deset puta veća od veze dentina i adheziva zato je izuzetno važno da je rub preparacije unutar cakline i što veća površina preparacije u caklini (10). Osim toga, s obzirom na to da je kod endodontski liječenih zubi u većini slučajeva boja promijenjena, potrebno je provesti unutarnje izbjeljivanje. Postupak se provodi tako da se u prostor očišćene pulpne komore stavlja natrijev perborat ili vodikov peroksid koji privremeno ostaju u kavitetu (*walking bleach*) te se nakon tjedan dana kontrolira boja i zatvara kavitet ili se ponovo stavlja sredstvo za izbjeljivanje (11). Ako se unutarnje izbjeljivanje obojenog dentina ne može uspješno provesti, estetski rezultat uvijek će biti kompromitiran. Jedno od rješenja jest dublja preparacija vestibularne plohe,

no problem kod tog postupka je što se smanjuje količina cakline potrebna za adhezivnu svezu (12).

Važno je napomenuti da ako je zub prethodno izbjeljivan, adhezivno cementiranje ljuskice treba odgoditi na 2 tjedna, jer kisik oslobođen tijekom procesa izbjeljivanja inhibira polimerizaciju adhezivnih sustava (13).


### Zaključak

Keramičke ljuskice su minimalno invazivni protetski radovi neretentivne adhezivne stomatologije. Upravo iz toga razloga, količina tvrdog zubnog tkiva, prvenstveno cakline, presudna je za postavu ljuskica. Ako je tijekom preparacije moguće ostaviti dovoljno cakline za adhezivu vezu, kod izrade keramičkih ljuskica mogu se primijeniti ista načela preparacije kao i za vitalne zube. Osim toga bitno je da boja avitalnog zuba nije jako promijenjena, odnosno da dobro reagira na izbjeljivanje. Ipak, kod endodontski liječenih zuba, ve-

lik broj kliničara svejedno će se odlučiti na postavu krunice.

### Prikaz slučaja

Pacijentica dolazi u ordinaciju nezadovoljna dužinom endodontski liječenih središnjih gornjih sjekutića. Nakon uzete anamneze, obavljenog kliničkog pregleda i analize rentgenske slike, uslikana je prvobitna situacija kod pacijentice (Slika 1.) te je određena boja budućeg nadomjestka. Nakon uzetog anatomske otiska u alginateu i izlivanja situacijskog modela, na sadrenom se modelu navoštava izgled budućeg nadomjestka, odnosno radi se wax up. Waxup (Slika 2. i 3.) kao dijagnostičko sredstvo pomaže u odlučivanju dubine i širine preparacije te pokazuje pacijentu izgled budućeg nadomjestka. Preko wax up-a uzet je otisak iz kondenzacijskog silikona i dobiveni silikonski ključ korišten je za izradu mock up-a iz materijala za provizorij (Slika 4.). Nakon stvrdnjavanja materijala, mock up ostaje na zubima

i pacijentu pokazuje oblik buduće ljuskice (Slika 5.). Preko mock up-a vestibularna ploha brušena je 0.6 mm te je skraćeni incizalni brid. Ako je nakon preparacije ostalo materijala za provizorij, materijal se skida sondom te se područje polira finim dijamantrnim svrdlima kako bi se odrezale površinske caklinske prizme (Slika 6. i 7.). Nakon završene epigingivne preparacije, postavlja se retrakcijska pasta u sulkus (Slika 8.) kako bi se rub preparacije u caklini precizno ocrtao. Uzet je jednovremeni otisak gornje čeljusti dvama elastičnim materijalima srednje i rijetke konzistencije (Slika 9.). Otisak se šalje u laboratorij te se na temelju njega izlijeva radni model i pristupa izradi keramičkih ljuskica. Nakon izrade litij-dislikanih ljuskica, slijedi proba u ustima pacijentice (Slika 10.) te konačno cementiranje kompozitnim cementom (Slika 11.). 

Sve slike preuzete su s dopuštenjem izv. prof. dr. sc. Andreje Carek.



Slika 1. Početno stanje pacijentice



Slika 2. Wax up na sadrenom modelu – frontalni prikaz



Slika 3. Wax up na sadrenom modelu – lateralni prikaz



Slika 4. Sadreni modeli sa silikonskim ključem te materijal za izradu provizorija



Slika 5. Mock up na zubima 11 i 21



Slika 6. Završena preparacija zuba 11 i 21 – frontalni prikaz



Slika 7. Završena preparacija zuba 11 i 21 – lateralni prikaz



Slika 8. Postavljanje retrakcijske paste u sulkus



Slika 9. Jednovremeni otisak iz dva elastična materijala, srednje i rijetke konzistencije



Slika 10. Proba litij-dislikatne ljskice na zubu 11



Slika 11. Izgled cementiranih ljskica u ustima pacijentice

## LITERATURA

1. Jukić Krmek S, Baraba A, Klarić E, Marović D, Matijević J. Pretklinička endodoncija. Zagreb: Medicinska naklada, 2017; 149
2. Reeh ES, Messer HH, Douglas WH. Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. J Endod. 1989;15:512-6.
3. Tarle Z. i suradnici. Restaurativna dentalna medicina. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.
4. Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. Porcelain veneers: a review of the literature. J Dent. 2000;28:163-77.
5. Žarow M. Postendodontska opskrba zubi

– vodič za kliničare. Zagreb: Media Ogled; 2017.

6. Hämmerle, C.; Sailer, I.; Thoma, A.; Hälg, G.; Suter, A.; Ramel, C. Dental Ceramics; Essential Aspects for Clinical Practice. 1st ed. New Malden. Quintessence Publishing Co, Ltd, 2008.
7. Belser UC, Magne P, Magne M. Ceramic laminate veneers: continuous evolution of indications. J Esthet Dent. 1997;9(4):197–207.
8. Pini NP, Aguiar FH, Lima DA, Lovadino JR, Terada RS, Pascotto RC. Advances in dental veneers: materials, applications, and techniques. Clin Cosmet Investig Dent. 2012;4:9- 16.
9. Magne P, Belser U. Bonded Porcelain

Restorations in the Anterior Dentition: A Biomimetic Approach. Chicago: Quintessence, 2002.

10. Christiansen GJ. Restoration or crown. J Am Dent Assoc. 1997;128:771–2.
11. Baratieri LN, Ritter AV, Monteiro S Jr, Andrada MAC, Vieira LCC. Nonvital tooth bleaching: Guideline for the clinician. Quintessence Int. 1995;26:597–608.
12. Gürel G. The Science and Art of Porcelain Laminate Veneers. Chicago: Quintessence, 2003.
13. Garcia-Godoy F, Dodge WW, Donohue M, O'Quinn JA. Composite resin bond strength after enamel bleaching. Oper Dent. 1993;18:144–7.

# Bioaktivni materijali za retrogradno punjenje

Ivana Marić, dr. med. dent.<sup>1</sup>

doc. dr. sc. Ana Ivanišević Malčić<sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2020./2021., Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Zavod za endodonciju i restaurativnu dentalnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Endodontska kirurgija i upotreba materijala za retrogradno punjenje indicirana je kada nije moguća ortogradna kemo-mehanička obrada endodontskog prostora zbog čega perzistira intrakanalni infekt s posljedičnim patološkim zbivanjima oko vrška korijena zuba. Postupak uključuje resekciju vrška korijena te preparaciju i punjenje retrogradnog kaviteta. Svrha je retrogradnog punjenja postizanje apikalnog brtvljenja kao preduvjeta za cijeljenje tkiva periapiksa. Uz dimenzionalnu stabilnost u dodiru s tkivnom tekućinom i dobro brtvljenje, idealni materijal za retro-

gradno punjenje trebao bi: biti biokompatibilan, stimulirati regeneraciju apikalnog parodonta, imati antibakterijsko djelovanje i biti radioopak. Ranije su se za retrogradna punjenja rabili različiti materijali koji su samo djelomično zadovoljavali navedene zahtjeve: amalgam, gutaperka, zlato, cementi temeljeni na cink oksid eugenolu, stakleno-ionomernim cementima i kompozitnim smolama.

Unatrag 30-ak godina, na scenu stupaju bioaktivni materijali. Što znači da je materijal bioaktivan, kakve prednosti ima

u odnosu na ranije korištene materijale i kako se međusobno razlikuju najpoznatiji predstavnici bioaktivnih materijala, objasnit ćemo u nastavku ovog članka.

## Bioaktivnost materijala

Bioaktivnost materijala definira se kao svojstvo materijala da nakon uranjanja u simuliranu tjelesnu tekućinu kroz određeno vrijeme na površini stvara spoj sličan apatitu (1).

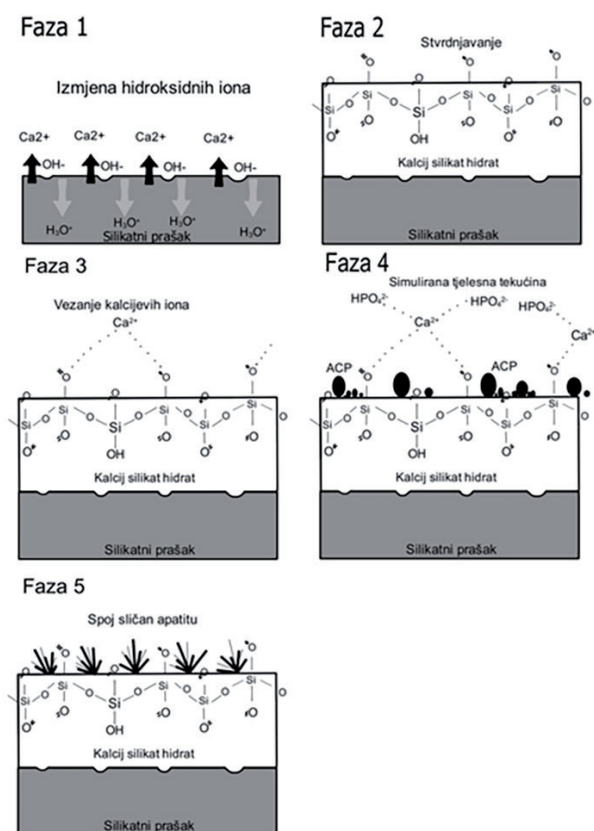
Bioaktivni materijali imaju regeneracijski, reparacijski i rekonstrukcijski utjecaj na vitalna tkiva te djeluju baktericidno i bakteriostatski (1). U stomatologiji su izazva-

li revoluciju zbog poticanja zacjeljivanja i održavanja vitaliteta pulpnog tkiva (2). U kontekstu materijala za retrogradno punjenje to znači da, za razliku od amalgama, cink-oksida i ostalih materijala koji su se u prošlosti koristili u endodontskoj kirurgiji, bioaktivni materijali svojim djelovanjem potiču cijeljenje tkiva, formiranje cementa i kosti na reseciranom području, nastanak depozita apatita, bolje brtve, stvrđnjavaju se u prisustvu vode i, iznimno važno, biokompatibilni su. (1)

U bioaktivne materijale koji se koriste za retrogradno punjenje spadaju hidraulički kalcijevi silikati čiji su najpoznatiji predstavnici MTA, Biodentine (Saint-Maur-des-Fosse, Cedex Francuska) i EndoSequence (Brasseler, Savannah, SAD)

## Hidraulički kalcijevi silikati

Hidraulički kalcijevi silikati uvode revoluciju u dentalnu medicinu. Upravo njihova hidrauličnost čini ih materijalima izbora za retrogradno punjenje. Naime, materijalima koji su hidraulični je za stvrđnjavanje i dostizanje optimalnih mehaničkih svojstava potrebna voda i dimenzijski su stabilni u prisustvu vlage. U kontaktu s tkivnim tekućinama, dolazi do precipitacije apatita nakon čega slijedi formiranje struktura nalik privjescima u dentinu (3). Nakon miješanja praška kalcijevog silikata s vodom, reakcijom hidratacije nastaju produkti – kalcijev hidroksid i kalcij silikat hidrat. Daljnjom hidratacijom nastaje koloidni gel hidriranog kalcijevog silikata (C-S-H) koji se zatim postupno stvrđnjava dok pH raste zbog disocijacije kalcije-



Slika 1. Proces stvrđnjavanja hidrauličkih kalcijevih silikata. Izradila Anja Ljevar, dr.med.dent, po uzoru na (5)

vog hidroksida. Na površini gela se, zahvaljujući reakciji s ionima kalcija i fosfatnim ionima, stvara spoj sličan apatitu (Slika 1.). Reakcija je egzotermna (4). Postoji nekoliko čimbenika koji utječu na sposobnost retencije ovih materijala na dentinske stijenke retrogradnog kaviteta i na njihova fizikalna svojstva. Neki od njih su postojanje mjehurića zraka unutar smjese, veličina čestica, temperatura, omjer vode i praha u smjesi i količina vlage (5). U slučajevima kada se koriste inkapsulirani preparati (poput npr. Biodentina ili MM-MTA (Micro Mega, Besançon, Francuska), smanjena je mogućnost postojanja mjehurića zraka i neadekvatnog omjera praha i tekućine. Da bi se ubrzalo stvrdnjavanje, nekim preparatima se dodaje kalcijev klorid. Vrijeme stvrdnjavanja također može biti produženo nakon kontaminacije krvlju zbog proteina koji usporavaju proces. Istraživanja pokazuju da cementi temeljeni na kalcijevom silikatu imaju veću sposobnost otpuštanja iona kalcija te brže formiraju apatit i imaju predvidljiviji ishod cijeljenja od cemenata temeljenih na kalcijevom hidroksidu (6). Prvi hidraulički cement koji ima primjenu u dentalnoj medicini je Portland cement, poput onoga koji se koristi u građevinskoj industriji, kojemu je dodan bizmutov oksid za radioopaknost i time je dobiven MTA (7).



Slika 2. Pakiranje i kapsula MM-MTA-a koja sadrži komponente koje se prije upotrebe miješaju u amalgamatoru

**MTA**  
MTA je prvi hidraulički cement koji se kao materijal za retrogradno punjenje koristi od 1998. godine. Sastav MTA-a jednak je sastavu pročišćenog Portland cementa uz dodatak bizmutovog oksida kao radioopakera. Sastoji se od finih hidrofilnih čestica dikalcijevog i trikalcijevog silikata, trikalcijevog aluminata, kalcijevog sulfata i tetrakalcijevog aluminoferita (8). Prašak MTA-a miješa se s fiziološkom otopinom u omjeru 3:1 do putty konzistencije maksimalno 4 minute kako ne bi došlo do dehidracije materijala zbog čega je ujedno važno osigurati vlažne uvjete za vrijeme stvrdnjavanja materijala. Tijekom reakcije hidratacije trikalcij silikata ( $3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$ ) i dikalcij silikata ( $2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$ ) dolazi do nastanka kalcijevog hidroksida i gela kalcij silikat hidrata što posljedično dovodi do rasta pH. Otpušteni ioni kalcija difundiraju u dentinske tubuluse te im se tijekom stvrdnjavanja povećava koncentracija. Gel nastao hidriranjem komponenti je u početnoj fazi porozan i slabo kristaliziran, ali s vremenom stvrdnjava (9). MTA brtvi



Slika 3. Sadržaj pakiranja MTA Angelusa – prašak i tekućina koji se ručno miješaju

bolje od cink oksid eugenola i amalgama, dimenzijski je stabilan i potiče cementogenezu. Dobra sposobnost brtvljenja posljedica je stvaranja veze s dentinom, ekspanzije tijekom stvrdnjavanja i trenja između materijala i stijenki (10).

Antibakterijska aktivnost očituje se protiv *S. aureus*, *E. faecalis* i *P. aeruginosa* (36) i duguje ju kalcijevom hidroksidu i njegovoj alkalnosti - pH materijala iznosi 10,5 nakon miješanja, a nakon 3 sata poraste na 12,5. Nadmašuje sposobnost kalcijevog hidroksida u formiranju dentinskog mosta. Naime, dentinski most formiran pod utjecajem kalcijevog hidroksida sadrži tunelaste šupljine, dok se pod utjecajem MTA brže stvara dentinski most bolje kvalitete s manje šupljina i stoga je MTA standard u konzervativnoj terapiji vitalne pulpe (11). Neki od osnovnih nedostataka MTA-a su dugo vrijeme stvrdnjavanja i kompleksnost uporabe. U periodu nakon stvrdnjavanja je cement još uvijek porozan, a konačnu čvrstoću poprima kroz 6 sati. Za završetak hidratacije i precipitaciju spojeva potrebno je i do nekoliko dana (12). Također, može dovesti do diskoloracije tvrdih zubnih tkiva i ne može se koristiti kao zamjena za dentin u ortogradnoj restauraciji. Dolazi u sivoj i bijeloj boji. Željezo u sastavu daje mu sivu boju, zbog koje može dovesti do diskoloracije zuba i



Slika 4. Sadržaj pakiranja Biodentina – inkapsulirani prašak i tekućina koja se dodaje u kapsulu prije trituracije

gingive. Također, čestice bijelog MTA su manjeg promjera što posljedično dovodi do bržeg stvrdnjavanja i jednostavnijeg rukovanja (4). Usprkos boljim svojstvima nekih novijih materijala, MTA se i dalje smatra standardom u vitalnoj terapiji pulpe mladih trajnih zubi (direktnom i indirektnom prekrivanju pulpe i u apeksogenezi), zatvaranju perforacija, a rabi se i kao materijal za ortogradno punjenje korijenskih kanala. U nastojanju da se zadrže pozitivna svojstva MTA cementa, a da se otklone njegove mane, nastajale su novije generacije materijala, kao na primjer Biodentin, kao i novije varijacije samog MTA-a.

Neki od komercijalno dostupnih MTA materijala su: ProRoot MTA (Dentsply Sirona, Ballaigues, Switzerland), MM MTA (Micro-Mega, Besancon, Francuska), MTA Angelus (Angelus Londrina, Parana, Brazil) i Retro MTA (BioMTA, Seoul, Koreja). Ovim varijacijama se pokušalo doskočiti određenim manama prvotne verzije ProRoot MTA-a. Tako se npr. MM-MTA (Slika 2.) nalazi u inkapsuliranom obliku zahvaljujući kojem je upotreba jednostavnija te mu je zbog homogenije teksture skraćeno vrijeme stvrdnjavanja. Isto vrijedi i za MTA Angelus (Slika 3.) koji se, zahvaljujući dodatku plastifikatora u sastavu, stvrdnjava nakon svega 15 minuta.

### Biodentin

Tvrtka Septodont (Saint-Maur-des-Fose, Cedex Francuska) 2011. godine na



**Slika 5.** Pakiranje Total Fill RRM-a - materijal je unaprijed zamiješan i spreman za upotrebu u obliku paste

tržište plasira brzovezujući cement na bazi kalcijevog silikata – Biodentin. Razvijen je kao bioaktivna zamjena za dentin sa svojstvima sličnima pravome dentinu i sa stimulirajućim efektom na vitalno tkivo pulpe koji dovodi do stvaranja tercijarnog dentina (13). Sastoji se od inkapsuliranog praška visoko pročišćenog sintetičkog trikalcij silikata, kalcijevog karbonata i cirkonijevog dioksida koji je dodan zbog radioopaknosti. Silikati čine 70% masenog udjela dehidriranog praška. Tekućina je otopina kalcijevog klorida i pomoćnih tvari. Dodatkom kalcijevog karbonata u prašak i kalcijevog klorida u tekućinu, smanjeno je vrijeme stvrdnjavanja u odnosu na MTA i iznosi 9 do 12 minuta. Još jedna prednost dodavanja kalcijevog klorida je da povećava otpuštanje kalcijevih iona koji reagiraju s fosfatnim ionima iz tjelesnih tekućina i stvaraju soli kalcijevih fosfata koje se nakon hidratacije precipitiraju u spojeve slične apatitu. Kristali se precipitiraju na spoju materijala i dentina i između kolagenih fibrila te tako stvaraju kemijsku i mehaničku vezu i smanjuju rubno propuštanje (10).

Utjecaj na vrijeme stvrdnjavanja ima i omjer silikata. Naime, dikalcijev silikat koji je u Biodentinu izostavljen, a nalazi se npr. u MTA-u, sporo se hidrira što produžava potrebno vrijeme stvrdnjavanja i utječe na homogenost smjese. Homogenija smjesa biodentina se bolje adaptira uz marginalne stjenke i samim time bolje brtvi. Kombinacija svih tih faktora čini Biodentin superiornijim materijalom od MTA-a što se tiče sposobnosti brtvljenja (14). Dodatna prednost Biodentina nad MTA-om u smislu materijala za retrogradno punjenje je ta što dolazi u inkapsuliranim dozama praška koje se tritiriraju nakon dodavanja pet kapljica tekućine (Slika 4.) (8). Radi usporedbe - smanjeno vrijeme stvrdnjavanja Biodentina u odnosu na MTA postignuto je smanjenjem količine tekućine, povećanjem ukupne površine čestica, odnosno smanji-

vanjem njihove pojedinačne veličine i dodatkom kalcijevog klorida u tekućinu. Za razliku od MTA, može se koristiti kao zamjena za dentin i ima njemu sličnija svojstva poput savojne čvrstoće i koeficijenta elastičnosti. Brže se stvrdnjava, otpušta više iona kalcija, lakši je za rukovanje, gušći je, manje porozan i ne dovodi do diskoloracije. Kao i MTA, materijal je izbora za terapiju perforacije, resorpcije, apeksifikacije, a naročito je korišten kao materijal za retrogradno punjenje (15).

### EndoSequence/Total Fill

EndoSequence ili Total Fill (ovisno o proizvođaču) još je jedan od materijala na bazi kalcijevog silikata, unaprijed zamiješan i dostupan u kitastoj konzistenciji u obliku paste (Slika 5.). Sastoji se od trikalcijevih silikata, cirkonijevog oksida, tantalovog peroksida, kalcijevog fosfata i čestica punila. Ovaj materijal ima izvrsna fizikalna i biološka svojstva te je jednostavan za rukovanje. Ima visoki pH, hidrofilan je, netopljiv, radioopak i ne sadrži aluminij. Stvrdnjava se u prisutnosti vlage, te ga to čini izvrsnim materijalom za upotrebu u endo-kirurgiji. U teoriji je i sama tekućina koja se nalazi u dentinskim kanalićima dovoljna za potpuno stvrdnjavanje ERRM-a. Način rukovanja je mnogo jednostavniji nego kod MTA. Ovaj materijal se sastoji od nanočestica te je veza s dentinom i otpornost na istiskivanje iz kaviteta jača nego npr. kod Biodentina ili MTA. Naime, veličina čestica materijala ima obrnuto proporcionalan odnos s jačinom sveze s dentinom (14). Pretpostavlja se da manje čestice materijala bolje penetriraju u dentinske tubuluse ukoliko je dentin predtretiran. Međutim, druga pretpostavka je da manje čestice cementa omogućavaju jaču reakciju hidratacije i posljedično bolje otpuštanje iona kalcija koji zatim precipitiraju veću količinu kalcijevog fosfata i struktura nalik šiljcima koje su zadužene za mikromehaničko sidrenje i otpor istiskivanju materijala iz kanala (14). Ono po čemu je ovaj

materijal poseban je činjenica da u svojem sastavu sadrži soli fosfata, za razliku od drugih bioaktivnih materijala koji fosfatne ione vuku iz tkivnih tekućina. U prijevodu to znači da, u slučaju Endosequencea, dolazi do precipitacije spoja sličnog apatitu UNUTAR samog gela kalcij silikat hidrata, dok kod npr. Biodentina ili MTA-a dolazi do njegove precipitacije isključivo na površini gela. Zahvaljujući tome, veza s dentinom je jača i tekstura homogenija kod EndoSequencea nego kod prethodnika. Unatoč svojim revolucionarnim prednostima, ovaj materijal ima i veliku manu – vrijeme stvrdnjavanja mu iznosi između 2 i 4 sata (10).


#### Biokeramika?

Ponekad se za navedene cemente i njima slične materijale koristi naziv bioke-

ramika. Ipak, konkretne definicije pojma biokeramike još nema. Neki znanstvenici pod biokeramikom smatraju sve keramičke proizvode ili dijelove proizvoda s osteoinduktivnim svojstvima koji se koriste u medicinske ili stomatološke svrhe, uglavnom u ulozi implantata ili nadomjeska (16). Međutim, nije jasno odnosi li se pojam na cijelu skupinu materijala temeljenih na Portland cementu ili se pak odnosi samo na modernije i čišće trisilikatne materijale poput npr. Endosequence RRM (16). U svakom slučaju, bioaktivne materijale navedene u ovome radu, s obzirom na njihov kemijski sastav, najispravnije je nazivati hidrauličkim kalcijevim silikatima.

#### Zaključak

U ovome članku su ukratko predstavljani najpoznatiji bioaktivni materijali tre-

nutno dostupni na tržištu, međutim bitno je naglasiti da postoje i drugi preparati, kao npr. BioAggregate (Innovative Bioceramix, Canada BC, Vancouver) ili pak mješavine cemenata obogaćenih kalcijem (Calcium-enriched mixture cement, CEM) itd. koji su prikladni za upotrebu u endodontskoj kirurgiji, ali i u ostalim granama medicine. Svi ovi materijali imaju svoje prednosti i mane, a na terapeutu je da odabere s kojim od njih mu je najprikladnije i najugodnije raditi. Većina do sada provedenih istraživanja na ovim materijalima su *in vitro*, te je za potpuno razumijevanje njihovog mehanizma djelovanja i svojstava potrebno provesti dodatna *in vivo* istraživanja. 

## LITERATURA

1. Jefferies, Steven R. Bioactive Dental Materials. Composition, properties, and indications. Inside Dentistry. 2016; 12(2):1-3.
2. Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. Phillip's science of dental materials. London, Saunders, 2012; p592.
3. Setbon HM, Devaux J, Iserentant A, Leloup G, Leprince JG. Influence of composition on setting kinetics of new injectable and/or fast setting tricalcium silicate cements. Dent mater. 2014; 30(12):1291-303.
4. Corral-Núñez C, Fernández-Godoy E, Martín-Casielles J, Estay J, Bersezio-Miranda C., The current state of calcium silicate cements in restorative dentistry: A. Rev Fac Odontol Univ Antioq. 2016; 27(2): 425-41.
5. Niu LN, Jiao K, Wang TD, Zhang W, Camilleri J, Bergeron BE, Feng HL, Mao J, Chen JH, Pashley DH, Tay FR. A review of the bioactivity of hydraulic calcium silicate cements. J Dent. 2014 May;42(5):517-33, s.l. : an.
6. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR.

7. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. J Endod. 1993; 19(12):591-5.
7. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossù M, Riccitiello F, Prati C. Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. J Appl Biomater Funct Mater. 2015; 13(1):43-60.
8. J., Camilleri. Classification of hydraulic cements used in dentistry. Frontiers in dental medicine. 2020; 1(9).
9. Tarle Z, suradnici. Restaurativna dentalna medicina. Zagreb, Medicinska naklada, 2019; p380.
10. Malhotra N, Agarwal A, Mala K. Mineral Trioxide Aggregate. Mineral Trioxide Aggregate: A Review of Physical properties. Compend Contin Educ Dent. 2013; 34(2):25-32.
11. Dawood AE, Parashos P, Wong RHK, Reynolds EC, Manton DJ. Calcium silicate-based cements: composition, properties and clinical applications. J Investig Clin Dent. 2017; 8(2).

12. Qudeimat MA, Barrieshi-Nusair KM, Owais AI. Calcium hydroxide vs mineral trioxide aggregates for partial pulpotomy of permanent molars with deep caries. Eur Arch Paediatr Dent. 2007; 8(2):99-104.
13. Prati C, Gandolfi MG. Calcium silicate bioactive cements: Biological perspectives and clinical applications. Dent Mater. 2015; 31(4):351-70.
14. Laurent P, Camps J, De Méo M, Déjou J, About I. Induction of specific cell responses to a Ca(3)SiO(5)-based posterior restorative material. Dent Mater. 2008; 24(11):1486-94.
15. Kadić S, Baraba A, Miletić I, Ionescu A, Brambilla E, Ivanišević Malčić A, Gabrić D. Pushout bond strength of three different calcium silicate-based root-end filling materials after ultrasonic retrograde cavity preparation. Clin Oral Investig. 2018; 22(3):1559-65.
16. F., Goldstep. Bioactivity in restorative dentistry: A user's guide. [Mrežno] Oral Health. 2018;. <https://www.oralhealthgroup.com/features/bioactivity-restorative-dentistry-users-guide/>.

# Ramanova spektroskopija kao metoda mjerenja stupnja konverzije kompozitnih materijala

Andelina Šekelja<sup>1</sup>

Ana Crnadak<sup>2</sup>

dr. sc. Matej Par<sup>3</sup>

izv. prof. dr. sc. Danijela Marović<sup>3</sup>

[1] studentica 6. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] diplomirala u Akademskoj godini 2019./2020.

[3] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju

*Članak „Ramanova spektroskopija kao metoda mjerenja stupnja konverzije kompozitnih materijala“ u prošlom broju je zabunom objavljen bez slika. Molimo autore da prihvate ispriku Uredništva Sonde, uz ponavljanje cjelovitog članka.*

## STUPANJ KONVERZIJE

Polimerizacija kompozitnih materijala temeljno je i klinički značajno svojstvo koje određuje mnogobrojna fizička svojstva materijala poput čvrstoće, tvrdoće, elastičnosti, biokompatibilnosti, apsorpcije vode i promjene boje (1-5). Stupanj konverzije (SK) je postotak dvostrukih ugljikovih veza konvertiranih u jednostruke kao rezultat polimerizacijskog procesa. Nakon završene polimerizacije bilo bi idealno da je sav monomer prešao u polimer, ali dio dvostrukih veza monomera ostaje neizreagiran. Za to je odgovoran proces gelacije materijala koji nastupa kad više nema viskoznog tečenja materijala. Zbog porasta viskoznosti reaktivnog medija stupanj konverzije nikada ne doseže 100%, odnosno monomerne i neke polimerne molekule imaju neizreagirane dvostruke ugljikove veze na krajevima lanaca. Stupanj konverzije kompozitnih materijala obično iznosi 55 % - 75 % (6).

## METODE ODREĐIVANJA STUPNJA KONVERZIJE

Postoje izravne i neizravne metode određivanja stupnja konverzije. Izravne metode

temelje se na vibracijskoj spektroskopiji te izravno određuju količinu neizreagiranih C=C veza (7). U izravne metode pripadaju Ramanova spektroskopija te spektroskopija s Fourierovom transformacijom infracrvenog spektra (FTIR). Neizravne metode određivanja stupnja konverzije uključuju mjerenje mikrotvrdoće, diferencijalnu pretražnu kalorimetriju, diferencijalnu toplinsku analizu i tekućinskukromatografiju visokih performansi. U ovome članku naglasak će biti na izravnim metodama određivanja stupnja konverzije, a posebnu pažnju usmjerit ćemo na Ramanovu spektroskopiju.

## Spektroskopija općenito

Spektroskopija je znanstvena disciplina koja se bavi proučavanjem emisijskih i apsorpcijskih elektromagnetskih spektara atoma i molekula. Njome se mjeri veličina zračenja u ovisnosti o energiji, valnoj duljini ili frekvenciji (8). Koristi se u mnogim granama prirodnih znanosti jer daje informacije o građi i sastavu tvari, njenoj temperaturi i tlaku te može dati informacije o dinamici promatranog sustava. Najšira upotreba spektroskopije jest u analitičke svrhe.

## Vibracijske spektroskopije: infracrvena spektroskopija i Ramanova spektroskopija

Vibracijska spektroskopija grana je spektroskopije koja proučava spektre nastale vibracijama molekula. Obuhvaća infracrvenu spektroskopiju i Ramanovu spektroskopiju.

Svaka molekula karakterizirana je specifičnim skupom energetske stanja koja su određena rasporedom atoma u molekuli. Skup energetske prijelaza između tih stanja predstavlja uzorak jedinstven za određen kemijski spoj. Pregled uzoraka vibracijskom spektroskopijom daje spektar u kojem su prijelazi između vibracijskih stanja prikazani pomoću spektralnih vrpce. Pozicija vrpce unutar spektra određena je energijom prijelaza između vibracijskih stanja i izražava se kao valni broj ( $\text{cm}^{-1}$ ). Dodjeljivanjem specifične vibracijske vrpce određenoj funkcijskoj skupini ili vezi unutar molekule, vibracijska spektroskopija može pružiti kvalitativne i kvantitativne informacije (9). Preračunavanje spektroskopskih podataka u apsolutne vrijednosti koncentracije zahtijeva korištenje kalibracijskih krivulja, koje povezuju koncentraciju određene vrste uzorka s intenzitetom njegove odgovarajuće vibracijske vrpce. Alternativno, omjer koncentracija može se izračunati bez korištenja kalibracijskih krivulja. Umjesto toga, spektar se normalizira korištenjem unutarnjeg standarda, to jest vibracijske vrpce čiji intenzitet ostaje konstantan. Kod mjerenja kompozitnih materijala u stomatologiji to znači korištenje vrpce koja ne prolazi promjene tijekom polimerizacije. Zbog toga izračunavanje stupnja konverzije ne zahtijeva kalibracijske krivulje jer se evaluira samo relativni iznos dvostrukih veza potrošenih prilikom polimerizacije. Obzirom da su C=C veze sadržane u različitim



monomerima, temeljna pretpostavka jest da su njihova infracrvena apsorpcija i intenzitet Ramanovog raspršenja ovisni o molekularnoj strukturi monomera.

### RAMANOVA SPEKTROSKOPIJA

Ramanova spektroskopija temelji se na neelastičnom raspršenju elektromagnetskog zračenja uslijed njegove interakcije s vibracijskim prijelazima molekule (10). Ramanova spektroskopija temelji se na mjerenju molekularnih vibracija uz pomoć neelastičnog Ramanovog raspršenja. Za razliku od elastičnog (Rayleighovog) raspršenja, neelastično raspršenje karakteriziraju različite energije pobudnog i raspršenog fotona (11). Molekule u uzorku pobuđene su u virtualno stanje nakon obasjavanja uzorka laserskim svjetlom te se nakon pobude vraćaju u vibracijski nivo osnovnog energetskog stanja, pritom emitirajući foton energije različite od pobudnog fotona (11). Ukoliko se molekule nakon pobude u virtualno stanje vraćaju u viši vibracijski nivo osnovnog energetskog stanja, emitirani foton manje je frekvencije od pobudnog te se pojava naziva Stokesovo raspršenje. Pri anti-Stokesovom raspršenju frekvencija emitiranog fotona veća je od frekvencije pobudnog fotona, budući se molekule pobuđene u virtualno stanje iz početnog, višeg vibracijskog nivoa, vraćaju u niži vibra-

cijski nivo osnovnog elektronskog stanja. U oba slučaja, energijska razlika predstavlja Ramanov pomak i odgovara karakterističnom vibracijskom energetskom prijelazu molekule. U Ramanovom spektrometru efekt raspršenja induciran je obasjavanjem uzorka monokromatskom laserskom zrakom. Raspršena svjetlost na uzorku prikupljena je lećom, a elastično raspršeni fotoni (Rayleigh) su filtrirani. Ti fotoni imaju istu energiju kao i pobudni fotoni koje emitira laser i ne nose podatke o vibracijskom spektru molekula. Samo mali dio fotona koji su bili neelastično raspršeni (oko 1 od 10 milijuna) vodi do detektora za prikaz Ramanovog spektra. Standardni se uređaj sastoji od izvora zračenja (laser određene valne duljine), nosača uzorka ili ćelije za uzorak, monokromatora / selektora valnih duljina (optička rešetka ili Michaelisonovinterferometar), detektora te sustava za obradu signala (12).

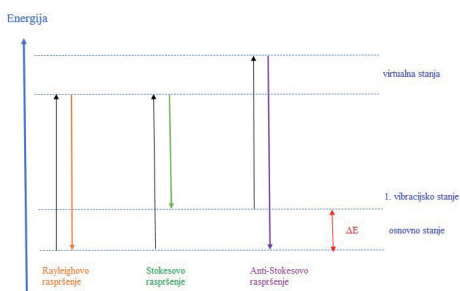
### Postupak snimanja uzorka

Jedna od prednosti Ramanove spektroskopije naspram infracrvene spektroskopije je jednostavnija priprema uzorka. Polimerizirani ili nepolimerizirani uzorak učvrsti se na nosač i poravnava s laserskom zrakom. Na računalo povezanom s Ramanovim spektrometrom odrede se potrebni parametri te pokrene snimanje. Snimljeni spektri

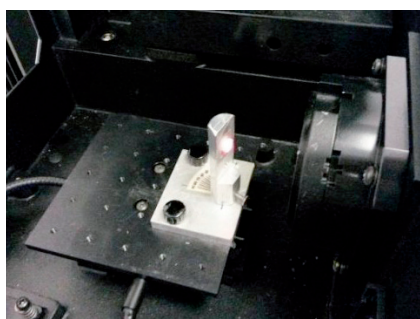
spremaju se na računalo za kasniju analizu.

### Prednosti Ramanove spektroskopije

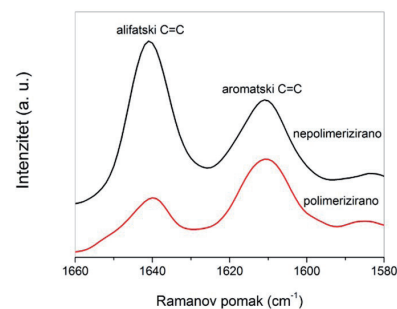
Prednost Ramanove spektroskopije jest neinvazivnost koja omogućava višestruka mjerenja na istim uzorcima (13). To ju čini vrlo pogodnom metodom za određivanje stupnja konverzije na različitim dubinama istog uzorka. Prednosti ove metode su i neovisnost o temperaturi i tlaku, jednostavna mikroskopija, jednostavna primjena bez potrebe za dodatnom prethodnom pripremom uzorka. Prednost je i mogućnost mjerenja uzoraka *in situ* raznih oblika i geometrije bez oštećivanja samog uzorka. Prednost Ramanove spektroskopije jest i neosjetljivost na vlagu što znači da nema potrebe za posebnim uvjetima kontrole vlažnosti zraka te dopušta mjerenja vlažnih uzoraka. Moderni laserski izvori također omogućuju ispitivanje mikro-uzoraka, pa se Ramanova spektroskopija može koristiti i za analizu površine, tankih slojeva, prahova, svih vrsta otopina i plinova. Ramanov spektrometar može se povezati s mikroskopom kako bi se omogućilo fokusiranje laserske zrake na vrlo malom području uzorka (mikro-Raman) za procjenu lokalnog stupnja konverzije (14). Zbir takvih lokalnih mikro-mjerenja može pridonijeti stvaranju mapiranih presjeka stupnja konverzije i istraživanju stupnja kon-



**Slika 1.** Shematski prikaz elastičnog (Rayleighovog) raspršenja i neelastičnog (Ramanovog) raspršenja. Neelastično raspršeni fotoni imaju nižu (Stokesovo raspršenje) ili višu energiju (Anti-Stokesovo raspršenje) nego pobudni fotoni. Energijska razlika ( $\Delta E$ ) predstavlja Ramanov pomak. (Modificirano iz: Milićić V, ed. *Dental composite materials for direct restorations*, uz dopuštenje dr.sc. Mateja Para)



**Slika 2.** Uzorak kompozita učvršćen na univerzalni nosač u odjeljku za Ramanovu spektrometriju. Crvena boja potječe od laserske zrake koja se koristi za određivanje mjesta na uzorku na kojem će se provesti mjerenje.



**Slika 3.** Primjer Ramanovih spektara nepolimeriziranog i polimeriziranog materijala. (Slika preuzeta s dopuštenjem autora dr. sc. Matej Par)

verzije kao funkcije položaja unutar samoga uzorka, npr. za proučavanje poprečnog presjeka hibridnog sloja.

### Nedostaci Ramanove spektroskopije

Ramanova spektroskopija pokazuje i nekoliko nedostataka. Zbog slabog intenziteta Ramanovog raspršenja, potrebno je dulje vrijeme izlaganja kako bi se prikupio spektar zadovoljavajuće kvalitete. To predstavlja problem jer onemogućava praćenje stupnja konverzije u stvarnome vremenu te dovodi do netočnih mjerenja ako se kalkulacije izvode prije nego je prikupljena dostatna količina spektralnih informacija (12). Stoga, Raman je bolje upotrebljavati u statičnim sustavima koji su osvijetljeni barem 24 h prije samoga mjerenja. Problem predstavlja i povišenje temperature na površini samoga uzorka obasjanog laserskom zrakom budući da time može doći do povećanja mobilnosti zaostanog monomera i slobodnih radikala produžujući polimerizaciju. Problem zagrijavanja

uzoraka istaknut je kod mjerenja bioloških uzoraka (15).


### Primjena Ramanove spektrometrije u stomatologiji

U suvremenoj stomatologiji primjena metode Ramanove spektrometrije zastupljena je u velikom broju za određivanje stupnja konverzije monomera u polimer. Energetski spektar emitiranih fotona određen je vibracijskim energetskim stanjem koje je specifično za određenu funkcijsku grupu i kemijsku vezu. Područje na  $1640\text{ cm}^{-1}$  dodijeljeno je vibracijama C=C veze te se relativna promjena u intenzitetu prije i nakon polimerizacije koristi u računanju stupnja konverzije. Dobivene vrijednosti stupnja konverzije naknadno se računaju uvrštavanjem vrijednosti integriranih intenziteta u formulu:

$$SK = 1 - R_{\text{polimerizirano}} / R_{\text{nepolimerizirano}} (\%)$$

Gdje je  $R = (\text{alifatski C=C inegrirani intenzitet}) / (\text{aromatski C=C integrirani intenzitet})$

Osim za određivanje stupnja konverzije, Ramanova spektrometrija može se koristiti i za (16, 17):

- dijagnostiku ranog karijesa
- dijagnosticiranje razvojnih poremećaja cakline i dentina
- identifikaciju oralne mikrobiološke flore
- abnormalnosti vezane uz oralna meka tkiva
- dijagnostička pomoć za procjenu postave zubnog implantata (kakvoća kosti)
- dijagnostika oralnih malignih promjena
- dijagnostika promjena žlijezda slinovnica kod osoba oboljelih od Sjögrenovog sindroma (18)
- izradu regresijskih modela za forenzičko određivanje dobi (19). 

## LITERATURA

1. Calheiros FC, Daronch M, Rueggeberg FA, Braga RR. Degree of conversion and mechanical properties of a BisGMA:TEGDMA composite as a function of the applied radiant exposure. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;84(2):503–9.
2. Krifka S, Seidenader C, Hiller KA, Schmalz G, Schweikl H. Oxidative stress and cytotoxicity generated by dental composite in human pulp cells. *Clin Oral Invest.* 2012;16(1):215–24.
3. Tarle Z, Meniga A, Ristic M, Sutalo J, Pichler G, Davidson CL. The effect of the photopolymerization method on the quality of composite resin samples. *J Oral Rehabil.* 1998;25(6):436–42.
4. Knezević A, Tarle Z, Meniga A, Sutalo J, Pichler G, Ristić M. Degree of conversion and temperature rise during polymerization of composite resin samples with blue LEDs. *J Oral Rehabil.* 2001;28(6):586–91.
5. Tarle Z, Meniga A, Knezević A, Sutalo J, Ristić, M, Pichler G. Composite conversion and temperature rise using a conventional, plasma arc, and an experimental blue LED curing unit. *J Oral Rehabil.* 2002;29(7):662–7.
6. Al-Ahdal K, Ilie N, Silikas N, Watts DC. Polymerization kinetics and impact of post polymerization on the degree of

- conversion of bulk-fill resin-composite at clinically relevant depth. *Dent Mater.* 2015;31(10):1207–13.
7. Shin WS, Li XF, Schwartz B, Wunder SL, Baran GR. Determination of the degree of cure of dental resins using Raman and FT-Raman spectroscopy. *Dent Mater.* 1993;9(5):317–24.
8. Mađerić S. FT-IR analiza polimernih materijala : završni rad [Završni rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet; 2016.
9. Chalmers JM, Griffiths PR, editors. *Handbook of vibrational spectroscopy.* Chichester: Wiley; 2001.
10. Ratkaj, Marina. Primjena spektroskopije površinski pojačanog Ramanovog raspršenja u istraživanju farmaceutski aktivnih tvari [thesis]. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, 2013.
11. Tarle Z, Par M. Polymerization: Degree of conversion. In: Miletić Vesna, editor. *Dental composite materials for direct restorations. Pt II, Polymerization.* eBook. Cham: Springer; 2018. p. 63–89.
12. Ramanova spektroskopija. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020.
13. Tsuda H, Arends J. Raman spectroscopy in dental research: a short review of recent studies. *Adv Dent Res.* 1997;11(4):539–47.
14. Rolland SL, Walls AW, McCabe JF, German MJ. Use of micro-Raman spectroscopy to

- investigate hybrid layer quality in demineralized root dentine. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010 Oct;95(1):62–8.
15. Marigheto NA, Kemsley EK, Potter J, Belton PS, Wilson RH. Effect of sample heating in FT-Raman spectra of biological materials. *Spectrochim Acta - Part A Mol Spectrosc.* 1996;52(12):1571–9.
16. Ramakrishnaiah R, Rehman GU, Basavara-jappa S, Al Khuraif AA, Durgesh BH, Khan AS, et al. Applications of Raman spectroscopy in dentistry: Analysis of tooth structure. *Appl Spectrosc Rev.* 2015;50(4):332–50.
17. Choo-Smith LP, Hewko M, Sowa MG. Emerging Dental Applications of Raman Spectroscopy. In: Matousek P, Morris Meds. *Emerging Raman Applications and Techniques in Biomedical and Pharmaceutical Fields.* Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010.
18. Xue L, Sun P, Ou D, Chen P, Chen M, Yan B. Diagnosis of pathological minor salivary glands in primary Sjogren's syndrome by using Raman spectroscopy. *Lasers Med Sci.* 2014;29(2):723–8.
19. Osmani A, Par M, Škrabić M, Vodanović M, Gamulin O. Principal Component Regression for Forensic Age Determination Using the Raman Spectra of Teeth [published online ahead of print, 2020 Aug 27]. *Appl Spectrosc.* 2020.

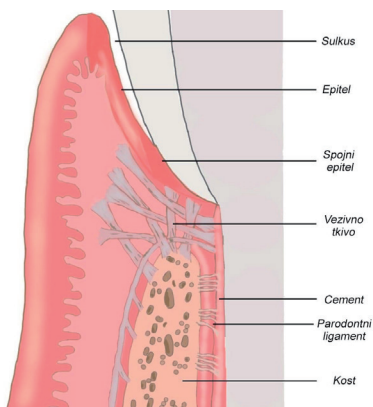
# Regeneracija upotrebom faktora rasta u parodontologiji

Andelina Šekelja<sup>1</sup>, Daria Sitnik<sup>1</sup>  
doc. dr. sc. Ivan Puhar<sup>2</sup>

[1] studentice šeste godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Faktori rasta velika su obitelj polipeptidnih hormona koji stimuliraju mnoštvo različitih događaja u stanici: proliferaciju, kemotaksiju, diferencijaciju, produkciju izvanstaničnih matriksnih proteina te samo stanično preživljavanje (1). Potreba za upotrebom faktora rasta u parodontologiji javlja se u sklopu kirurškog liječenja parodontitisa. Podloga svim patološkim promjenama u ustima je neadekvatna oralna higijena, dentobakterijski plak i moguće sistemske bolesti. Rezultat terapije uvelike ovisi o pacijentovoj suradnji i brizi. Svrha upotrebe faktora rasta je obnova izgubljenih potpornih struktura, uspostava biološke širine te dobitek zdravog i funkcionalnog parodonta (Slika 1.) (2). Klinički se primjenjuju u obliku različitih gotovih preparata ili se njihov terapijski potencijal izravno ili neizravno iskorištava primjenom koštanih i krvnih derivata kao što su: PRP, PRF, PRGF, derivati caklinskog matriksa i sl. (3, 4).

## CILJEVI REGENERACIJE



Slika 1. Parodontni ligament (Slika modificirana prema 18. ljubaznošću Mihaela Vučke)

Regeneracija podrazumijeva stvaranje ili uspostavljanje izgubljenog ili oštećenog dijela na takav način da se građa i funkcija tkiva zadrže (*restitutio ad integrum*) (2). Reparacija predstavlja cijeljenje koje se oblikom ili funkcijom razlikuje od originalnog tkiva (5).

Regeneracija spada u domenu zahtjevnog ili teško ostvarivog konačnog cilja jer podrazumijeva *de novo* nastanak pričvrstka, dok reparacijom na mjestu izgubljenog pričvrstka nastaje dugi spojni epitel (6).

Vrlo je važno regenerirati vezivni pričvrstak koji je mnogo otporniji od spojnog epitela i služi kao svojevrsna zaštita parodonta. Regeneracijom pričvrstka vraća se čvrstoća te se sprječava prodiranje mikroorganizama u područje parodontnog ligamenta. Biološka širina i zdrav parodont ostvaruju se ako se obnove cement, alveolarna kost, parodontni ligament i gingiva.

## STRUKTURA I MEHANIZAM DJELOVANJA

Faktori rasta su po građi mali proteini koji potiču celularni odgovor nakon što se vežu za specifične površinske receptore, a reguliraju ključne događaje u cijeljenju



Slika 2. GEM 21S® kombinira bioaktivni protein rhPDGF-BB s osteokonduktivnim matriksom (Preuzeto sa stranice proizvođača)

(7). Sintetizirani su u biološki inaktivnim polipeptidnim formama i pohranjeni u citoplazmi ili u ekstracelularnom matriksu. Kroz niz kompliciranih signalnih puteva prenose signal do jezgre stanica. Djeluju na genotipska i fenotipska obilježja stanica, odnosno aktiviraju specifične gene i reguliraju staničnu aktivnost. Mogu djelovati lokalno ili sistemno i utjecati na stanice različitim načinima: autokrino, parakrino, intakrino, jukstakrino i endokrino (8). Faktori rasta su regulirani kroz kompleksan sustav povratnih informacija. Širu su primjenu našli u području tkivnog inženjerstva. Mogućnost obnove izgubljenih struktura temelji se na tri ključna elementa (9, 10, 11) :

- Nosač (biomaterijali)
- Signalne molekule
- Ciljne stanice

## INDIKACIJE

Podloga svim patološkim promjenama u ustima je loša oralna higijena, dentobakterijski plak i moguće sistemske bolesti koje mogu dovesti do gingivitisa, parodontitisa,



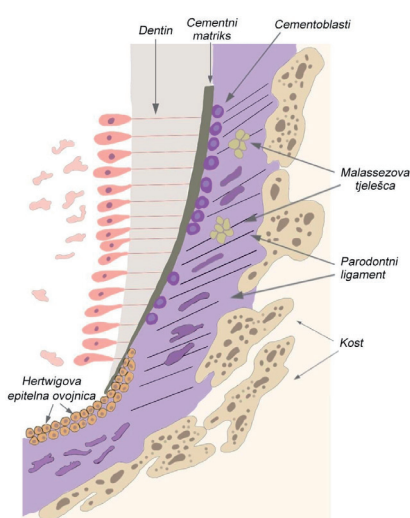
Slika 3. Proteini caklinskog matriksa, Emdogain® (Preuzeto sa stranice proizvođača)

osteonekroze itd. Primjena ne mora biti isključivo vezana uz patološke promjene. Koriste se radi brže i bolje regeneracije u određenim kirurškim zahvatima (2). Kako bi regeneracija bila zadovoljavajuća, potrebno je područje aplikacije faktora rasta prethodno pripremiti. Krvna opskrba je izuzetno bitna (12), jer omogućuje konstantan doprinos kisika, hranjivih tvari, faktora rasta, a u isto vrijeme odvodi štetne produkte metabolizma.

### FAKTORI RASTA

Najviše istraženi faktori rasta u parodontologiji su: PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- $\beta$  (transforming growth factor - $\beta$ ), BMP (bone morphogenetic protein), IGF (insulin-like growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) (6).

PDGF je faktor rasta izdvojen iz trombocita (Slika 2.). Po građi je dimerni glikoprotein koji se sastoji od nekoliko podjedinica, a pojavljuje se u četiri izoforme (A, B, C, D). Sintetiziran je, pohranjen i otpušten primarno iz  $\alpha$ -trombocitnih granula nakon njihove aktivacije, ali ga proizvode i glatke mišićne stanice, aktivirani makrofagi, endotelne stanice, fibroblasti, gljivice stanice te hematopoetske stanice koštane



Slika 4. Imitacija događaja za vrijeme razvoja parodontnih tkiva (Slika modificirana prema 18. ljubaznošću Mihaela Vukoje)

srži (13). U kliničkoj je upotrebi sintetski oblik ovog faktora rasta GEM 21S®. Ovaj graft materijal se sastoji od koncentrirane otopine pročišćenog rhPDGF-BB-a i osteokonduktivnog matriksa (koštani nosač), a to je beta-trikalcij fosfata ( $\beta$ -TCP) (14).

BMP su multifunkcionalni čimbenici rasta koji pripadaju superobitelji TGF- $\beta$ . Najčešće korišteni oblici su BMP-2, BMP-6 i BMP-7 (13). Njihovi izvori u tijelu su: koštana srž, skeletni mišići, slezena, mozak, pluća, jetra. Utječu na regulaciju ekspresije širokog raspona ciljnih gena uključenih u fiziologiju kosti, samim time osteoinduktivni su moderatori. Potiču proliferaciju endotelnih i mišićnih stanica te diferencijaciju mezenhimalnih matičnih stanica u osteoblaste, hondroblaste i cementoblaste (15).

IGF su polipeptidi u skupini s inzulinom i relaksinom. Primarno su sintetizirani u jetri, a lokalno od osteoblasta. Imaju posrednički efekt u formaciji kosti i cijeljenju. Djeluju na proliferaciju matičnih stanica pulpe i parodontnog ligamenta, posebice na diferencijaciju potonjih u fibroblaste (13). U stomatološkom području su bitni jer blokiraju kolagenazu održavajući parodont i gingivu stabilnima te smanjuje broj osteoklasta. IGF je važan čimbenik rasta jer ima i antiapoptotički efekt čime promovira migraciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica.

VEGF je važan signalni protein te član faktora rasta izdvojenih iz trombocita. Ciljno tkivo su stanice krvnih žila, a uključen je u vaskulogenezu (*de novo* formacija embrionalnog krvnožilnog sustava) i angiogenezu (rast žila iz već postojeće vaskulature). Sama angiogeneza je kontrolirana, ne samo VEGF-A nego i FGF-om, TGF-beta i angiopointinom-1 i 2 (16). Vaskulatura se smatra u tkivnom inženjerstvu izuzetno bitnom za preživljavanje stanica omogućujući

im adekvatnu ishranu, dovoljnu količinu kisika te uklanjanje štetnih produkata metabolizma. Također, stvaranjem kolateralne cirkulacije pospješuje regeneraciju i postiže brže cijeljenje.

FGF je velika polipeptidna obitelj koja sadrži više od dvadeset članova, a njihov najkorišteniji oblik je FGF-2. On stimulira cijeljenje rane promičući angiogenezu, proliferaciju stanica i sintezu nekolaženih proteina (11). Njegov učinak se očituje u području parodontnog ligamenta. Određena istraživanja pokazala su kako ima utjecaj na rast i razvoj koštanog tkiva.

### PRIMJENA

Osim u stomatologiji, faktori rasta našli su široku primjenu i u ostalim medicinskim granama. Potencijal faktora rasta može se koristiti izravno ili neizravno u obliku koštanih i krvnih derivata.

Zasebni regenerativni materijal baziran na caklinskim proteinima, poznat pod komercijalnim nazivom Emdogain, je biološki proizvod formuliran kako bi se omogućila regeneracija parodonta oponašajući normalan razvoj parodontnog tkiva prilikom razvoja zuba (Slike 3. i 4.) (17). Prije nego što se prekursorske stanice diferenciraju, Hertwigova epitelna ovojnica izlučuje caklinske matriksne proteine (EMP) koji se zajedno sa čimbenikom rasta TGF-beta vežu na površinu dentina. Upravo je taj događaj ključan za daljnje odvijanje cementogeneze. Razlog kliničkoj upotrebi EMP-a je činjenica da su caklinski matriksni proteini izloženi na površini korijena zuba u razvoju prije stvaranja cementa. Brojna *in vitro* istraživanja govore o tome kako EMP modulira ponašanje različitih tipova stanica, inducira sekreciju TGF-beta i IL-6 u stanicama parodontnog ligamenta. On poboljšava proliferaciju stanica parodontnog ligamenta, osteoblasta, osteocita uz parodontnu liniju te fibroblasta gingive (18). Inhibira proliferaciju epitelnih stanica uz korijensku površinu što je vrlo


važno jer bi u protivnom nastao dugi spojni epitel, a ne novi pričvrstak.

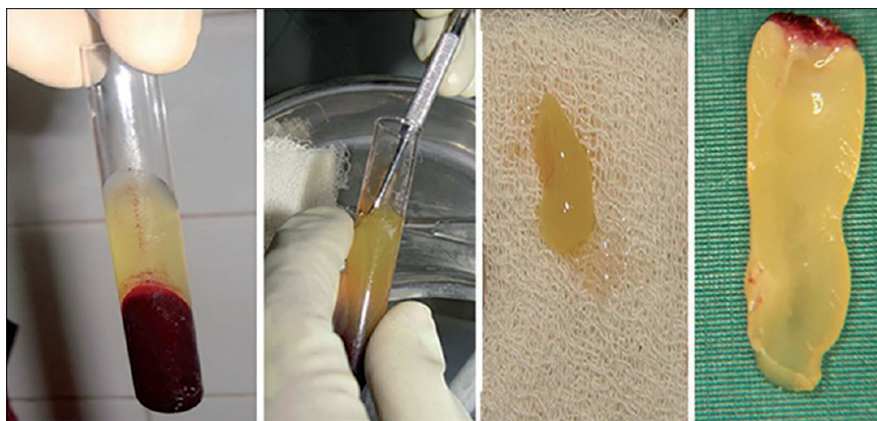
Uz koštane derivate, primjer iskorištavanja potencijala faktora rasta su i krvni derivati. Postoji više metoda koje imaju sličan princip rada. Najčešće korištene su: PRP (platelet-rich plasma), PRF (platelet-rich fibrin), PRGF (plasma rich in growth factors), itd. Protokol navedenih metoda započinje vađenjem venske krvi pacijenta, koja se potom centrifugira i razdvoji na više slojeva. Dobiveni želatinozni pripravak koji sadrži koncentrirane faktore rasta odmah je spreman na aplikaciju u željeno područje

(Slika 5.) (19). Osim faktora rasta, navedeni oblici su bogati i vlastitim protuupalnim molekulama pa smanjuju upalu u tijeku cijeljenja i djeluju bakteriostatski. Sustavi su autologni, biokompatibilni i dobro istraženi te nema rizika od odbacivanja. Najveće prednosti rada s PRF-om su jednostavnost priprema preparata, dostupnost svakom pacijentu te minimalna trauma. Objavljeno je više radova na temu upotrebe PRP-a i PRF-a u parodontnoj, oralnoj, maksilofacijalnoj i plastičnoj kirurgiji te u otorinolaringologiji. Neka od područja primjene su: augmentacija

sinusa nakon podizanja dna maksilarnog sinusa, prezervacija alveola nakon vađenja zuba, vođena regeneracija kostiju, vođena regeneracija tkiva te cijeljenje mekih tkiva u mukogingivnoj kirurgiji (3).

### ZAKLJUČAK

Važno je naglasiti kako su faktori rasta molekule koje su dio našeg organizma, a njihovom egzogenom primjenom na točno određeno oštećeno područje možemo iskoristiti njihov veliki potencijal. Upotreba prethodno nabrojanih metoda služi kao pomoć u regeneraciji i cijeljenju tkiva. 



Slika 5. Priprema PRF membrane (Preuzeto iz 19.)

### LITERATURA

- Smith PC, Martínez C, Cáceres M, Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol* 2000. 2015 Feb 1;67(1):234-50.
- Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry :Regenerative periodontal therapy*. 2 Volume Set. Hoboken; John Wiley & Sons; 2015. p.901-969.
- Blašković M, Gabrić Pandurić D, Katanec D, Brozović J, Gikić M, Sušić M. Primjena trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2012 Dec 15;18(103).
- Sam G, Vadakkekuttal RJ, Amol NV. In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics. *J Indian Soc Periodontol*. 2015 Jan;19(1):32
- Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication-periodontal regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Mar 1;26(3):229-39.
- Stavropoulos A, Wikesjö UM. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing. *J Periodontal Res*. 2012 Oct 1;47(5):545-53.
- Raja S, Byakod G, Pudakalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg*. 2009 May;7(2):82-9.
- Ito Y. Action mechanism of growth factors. *Nihon Rinsho*. 2008 May;66(5):873-80.
- Atienza-Roca P, Cui X, Hooper GJ, Woodfield TBF, Lim KS. Growth Factor Delivery Systems for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1078:245-269.
- Chen FM, Zhang M, Wu ZF. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering. *Biomaterials*. 2010 Aug;31(24):6279-308.
- Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontol* 2000. 2011 Jun;56(1):188-208.
- Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G et al. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(3):375-5.
- Lee J, Stavropoulos A, Susin C, Wikesjö UM. Periodontal regeneration: focus on growth and differentiation factors. *Dental Clinics*. 2010 Jan 1;54(1):93-111.
- Singh P, Suresh DK. Clinical evaluation of GEM 21S(®) and a collagen membrane with a coronally advanced flap as a root coverage procedure in the treatment of gingival recession defects: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol*. 2012 Oct;16(4):577-83.
- Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res*. 2014 Apr;93(4):335-45.
- Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem*. 2014 Jul;156(1):1-10.
- Straumann [Internet]. Basel; Straumann; 2020. Literature Straumann; 2020. Available from: <https://www.straumann.com/hr/en/dental-professionals/science/literature/straumann-emdogain.html>
- Sculean A, Kiss A, Miliauskaite A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(9):817-24.
- Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang HL, Chandad F. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2017 Jul 1;21(6):1913-27.

# Humanzee ili Čovjekomajmun

> Piše: **Hana Škornjak**

Preuzeto s dopuštenjem iz časopisa Medicinar (Vol 62, br. 2, ljeto 2021.)



Početak 20. stoljeća, u Sovjetskoj Rusiji, znanstvenik Ilya Ivanovich Ivanov bio je jedan od pionira korištenja metoda umjetne oplodnje za dobivanje potomaka. Osim velikih otkrića na polju reprodukcije brojnih životinjskih vrsta, Ivanov je među prvima pokušavao križati životinje srodnih vrsta, a poznato da je uzgojio "zeedonka", hibrida zebre i magarca te "zubrona", križanca bizona i krave. Biolog je u narednim desetljećima želio otići korak dalje pa je tako u nekoliko pokusa nastojao stvoriti hibrida čovjeka i bliskih mu čovjekolikih srodnika. Zaustavljen, što političkom represijom onog doba, što nedovoljnim znanstvenim i/ili tehnološkim otkrićima, Ivanov nije uspio "izroditi" novo čovjekoliko stvorenje, kao ni saznati gdje je granica između nagonskog, ali po mnogo čemu sličnog nam primata, i naprednog bića novijeg doba, čovjeka.

Procjenjuje se da je prije najmanje 178 milijuna godina prvi predak sisavaca hodao Zemljom te su u eri dinosaura u sjeni preživljavali, sve dok većina tih zvijeri nije nestala prije otprilike 66 milijuna godi-

na. Od tada do danas, unutar razreda Mammalia razvili su se i evoluirali brojni razredi, a među njima i primati. Prema istraživanju iz 2014. objavljenom u časopisu Science, divergencija u porodici Homiidae u smjeru čovjeka i pretka drugih čovjekolikih majmuna, zbila se prije 11 do 14 milijuna godina, dok su ranija istraživanja navodila puno kasnije razdvajanje (prije 5 do 7 milijuna godina). U časopisu Nature objavljena je analiza u kojoj se navodi genetska razlika čovjeka i čimpanze manja od 2%. Iako 98% sličan, genetski materijal čimpanze raspoređen je unutar 48 kromosoma te se postavlja pitanje: koliko je zajednički predak imao kromosoma?

## Čovjek vs. Majmun

Vrstu, kao osnovnu sistematsku kategoriju prema Linnéu, definira broj kromosoma. Cjelokupni ljudski genom pakiran je unutar 46 kromosoma (DNK poznata kao jezgrina, nDNA) te manjim dijelom u matriksu mitohondrija. Svega 1% genetskog materijala pripada u kodirajuću regiju, važnu za sintezu proteina, dok je preostalih 99% nekodirajući dio (strukturna DNK,

funkcionalna RNA, introni). Istraživanjem genoma brojnih živih bića, sekvenciran je i nasljedni materijal čovjekolikih majmuna. 2005. godine u časopisu Nature objavljena je analiza u kojoj se navodi genetska razlika čovjeka i čimpanze manja od 2%. S druge strane, iako 98% sličan, genetski materijal čimpanze raspoređen je unutar 48 kromosoma te se postavlja pitanje: koliko je zajednički predak imao kromosoma? Je li jedan par više posljedica umnažanja određenih regija DNK u majmuna ili njegova "gubljenja" u evoluciji čovjeka? Brojne promjene u slijedu nukleotida svakodnevno nastaju čak i unutar jedinke, stoga ne čudi da je tijekom više tisuća godina evolucije, prilikom repliciranja došlo do promjena (rekombinacije, translokacije, delecije, insercije) i kodirajuće i nekodirajuće regije genoma. Mutacije nisu uvijek štetne za vrstu, mnoge su neutralne, ali je i, zahvaljujući brojnima, nastala raznolikost jedinki koju vidimo u svijetu oko sebe. Rezultati istraživanja pokazali su da je na kromosomu 2, jedinstvenom za evolucijsku ljudsku lozu, došlo do fuzije dvaju kromosoma predaka, koje se može pronaći odvojene kod drugih primata. Nekoliko je dokaza koji potvrđuju takvo zbivanje. Prvo, uzorak pruganja na ljudskom kromosomu 2 podudara se s uzorkom dvaju odvojenih kromosoma pronađenih u čimpanze (kromosomom 2 i kromosomom više koji ne odgovara nijednom ljudskom). Promjene su vidljive i u takozvanim strukturalnim dijelovima DNK: centromerama i telomerama. Uobičajeno, dvije sestrinske kromatide spaja jedna centromera, čineći kromosom. No, na ljudskom kromosomu 2 pronađen je dio koji odgovara ostatnoj neaktivnoj centromeri. Osim toga, rudiment se vidi i na kraju kromosoma. Dok

ostali sadrže ponavljajuće dijelove, telomere, samo na krajevima (pritom sprječavajući sljepljivanje kromosoma te njihovu razgradnju), kromosom 2 ima nizove TTAGGG i u sredini.

Brojni su timovi znanstvenika, nakon sekvencioniranja ljudskog genoma, krenuli tragati za razlikama u obiteljima gena specifičnima za određena svojstva. Pa je tako 2003. u PNASu objavljena studija o gubitku gena za olfaktorni receptor (OR).

Usporedbom aktivnih i neaktivnih, takozvanih pseudogena, u ljudi i pripadnika tri vrste porodice Hominae (čimpanze, gorile, orangutani) te pripadnika rezus makaka (majmuni Starog svijeta), željeli su otkriti u kojem je trenutku evolucije došlo do gubitka funkcije mnogih od njih. Prema rezultatima, više od 50% gena za OR (lociranih na 14 različitih kromosoma)

sadrži STOP kodon, čineći ga pseudogenom. U majmuna je udio takvih gena oko 30%, te se daje zaključiti da su u sve četiri vrste utišani u slično vrijeme tijekom filogenije. U čovjeka je, s druge strane, stopa nastanka mutacija u ovim genima 4 puta veća nego u drugih primata, dovodeći u kraćem vremenu do velikog broja nefunkcionalnih gena. Da se ovaj proces i dalje nastavlja, potvrđuje prisutnost brojnih polimorfizama u populaciji, gdje u jedne osobe gen na istom lokusu kodira proteine, dok je kod druge došlo do inaktivacije i nastanka pseudogena.

Slična istraživanja provedena su početkom stoljeća, nakon što je primijećen pomak okvira čitanja u genu MYH16 (myosin heavy chain), koji kodira proteine miozina sarkomere, bitnog u razvo-

ju žvačnih mišića. U čovjeka je došlo do delecije s posljedičnim skraćanjem teškog lanca miozina od 224 kDa (u majmuna) na fragment od 76 kDa, a smatra se da je do mutacije došlo prije pojave roda Homo. Stedman i suradnici zaključuju da se uslijed nestanka tog gena, a time i smanjenja žvačnih mišića, otvorio prostor za progresivniji razvoj mozga (ubrzana encefalizacija), koji se i počeo događati u slično vrijeme.



#### Tajanstveni Y: progresivac i nositelj promjena ili nebitan slabić koji odumire?

Zanimljiva otkrića vezana su i uz Y kromosom. Naime, poznato je da je to najmanji kromosom u ljudskom kariogramu, s vrlo malim brojem gena koje kodira (oko 200) i jedinstvenom funkcijom - niti jedan drugi kromosom ne može nadoknaditi proteine ukoliko dođe do mutacije specifičnih gena, primjerice SRY, niti može doći do rekombinacije s kopijom drugog roditelja kao u autosomima. Istraživanjem ljudskog i Y kromosoma brojnih životinjskih vrsta, primijećeno je da je to kromosom koji je evolucijski izgubio ogroman dio nasljednog materijala u usporedbi s istim kromosomom davnog pretka, a smatra se da se njegovo progresivno

skraćivanje nastavlja i danas. Neke teorije objašnjavaju taj gubitak fenomenom "više je manje", dok drugi smatraju da njegov velik udio nestaje upravo zbog nevažnosti za preživljenje vrste (primjerice, ulogu koordiniranja dijela iščeznutih gena preuzeo je X kromosom). U radu istraživača Penn State Universityja, objavljenog 2020., navode se sličnosti i razlike Y kromosoma čovjeka te nekoliko vrsta majmuna iz porodice velikih čovjekolikih majmuna (bonobo, čimpanza, gorila i orangutan). Za razliku

od ostatka genoma, ovaj kromosom se u puno većoj mjeri razlikuje od analoga u majmuna. Ta razlika ukazuje na progresivniju evoluciju Y kromosoma od autosoma te potencijalan uzrok razlika u ponašanju dviju vrsta. Y kromosom ima građu složeniju za sekvencioniranje od ostatka genoma, ponajviše zbog velikog udjela ponavljajuće DNK te velikim DNK palindromima, tj.

obrnutim ponavljanjima koja se čitaju jednako naprijed i unatrag, a u nizu može biti i više tisuća nukleotida. Ono što se uočilo jest da je sličnost gena Y kromosoma čovjeka i gorile veći nego čovjeka i čimpanze, unatoč bližem zajedničkom pretku ljudi i čimpanzi. Uvidjelo se da je Y kromosom bonoboa i čimpanze (rod Pan) znatno izmijenjen te ima obrazac ubrzanih promjena i gubitka gena, u usporedbi s gorilom i čovjekom. Ova su zapažanja povezana sa spolnim navikama u roda Pan. Naime, ženka se pari s više mužjaka tijekom ciklusa te je tada uloga sperme značajnija u prirodnoj selekciji ovih vrsta (manji broj mužjaka jest reproduktivno izuzetno uspješno te može imati više potomaka, a veći broj manje uspješnih, imati će puno manje

mladunaca). Različiti materijal koji drukčiji spermiji nose, uvjetovat će koji će od njih oploditi oocitu te dovesti do produživanja vrste, pritom predajući jedinstven genetski zapis potomku.


### Superiorni Humanzee

Unatoč genetskim i ponašajnim razlikama, postavlja se pitanje može li izniman tehnološki napredak premostiti te različitosti u razvojno i fiziološki bliskim vrstama. Iako zvuči zanimljivo, stvaranje osoba-kimera (sastavljenih od dviju genetski različitih vrsta stanica) ili hibrida (potomaka jedinki različitih vrsta, roda ili porodice) samo u svrhu nastanka novog bića s kojim bismo dijelili svakodnevicu i divili se njegovim pozitivnim vještinama koje je "naslijedio" od obje vrste (primjerice čimpanze i čovjeka), takav slijed događanja ne bismo trebali očekivati u bližoj budućnosti. Jedna od prepreka ostvarivanja takvog pokusa etičke je naravi, a druga tehnološke. Naime, iako se razlika cjelokupnog nasljednog materijala čovjeka i bliskih mu srodnika kvantitativno čini premostiva, ne treba zanemariti kvalitativnu stranu. Bitno je shvatiti da promjene u genomu nisu samo brisanje ili dodavanje određenih dijelova, već su rezultat kompleksnih interakcija gena i okoliša, jedinki iste vrste kao i međudjelovanjima s onima drugih bioloških karakteristika. Ono u što ne možemo biti sigurni jest je li genetska

promjena bila uzrok promjene u fenotipu ili su prvotna promjena ponašanja i kulturološke razlike posljedično uvjetovale mijenjanje genoma kroz generacije. Kada bismo bili sigurni da su primarne mutacije gena uvjetovale ponašajne promjene, mogli bismo simulirati taj proces iznova. Stoga se nameće pitanje bismo li naprednim metodama genetskog inženjeringa, primjerice Crispr-Cas metodom, jednostavnim insercijama ili supstitucijama gena postigli ključne promjene koje su uvjetovale razvoj čovjeka kao jedinstvenog bića, oponašajući tako u jednom mahu proces evolucije koji je trajao milijunima godina. Osim toga, bitno je ne zaboraviti da izgled, preživljavanje, ponašanje i cijeli spektar osobitosti vrste ne uvjetuje samo njezin genetski materijal, već i brojne epigenetske razlike. One ne samo da dovode do posebnosti većih grupa (vrsta, roda, porodice), nego i samih jedinki (slikovit su primjer razlike jednojajčanih blizanaca). Nadalje, napretkom znanosti i otkrićem naprednih molekularnih metoda, područje biomedicinskih istraživanja, koja uključuju miješanje ljudskih i životinjskih materijala, iznimno se proširilo. Mnoga od njih izazvala su značajne etičke kontroverze. U pregledu istraživanja objavljenom 2020. u BMC Medical Ethics, razlozi protiv provođenja istraživanja s kimerama ljudi i životinja podijeljeni su u nekoliko

kategorija. Nabrojani su problemi stvaranja kimeri i njihovog tretmana, ali i razlozi koji se odnose na socijalna pitanja koja proizlaze iz njihova postojanja. Jedan od pojmova koji se nameće u bioetičkim istraživanjima jest pojam moralne zbunjenosti, ponajviše u pogledu društvenih i etičkih obveza prema novim međuvrstama, kao i njihovim pravima.

### Terapijski napredci

Unatoč neizvjesnom nastanku "Humanzee", danas svjedočimo znanstvenim postignućima u području genetske manipulacije životinja s vrlo pozitivnim utjecajima na čovjeka, primjerice u liječenju. Tako se već godinama u laboratorijima diljem svijeta stvaraju kimeri različitih životinja koje imaju točno određene ciljeve upotrebe. Ovi se postupci ponajviše koriste u transplantacijskoj medicini, gdje se manjku potrebnih organa za oboljele doskočilo proizvodnjom istih u bliskih nam životinja. Poznavajući iznimnu fiziološku sličnost čovjeka i majmuna, za pretpostaviti je da se daljnji napredak u ovoj grani medicine neće moći odvijati bez njih. Tako su već desetljećima čovjekoliki majmuni ti na kojima se provode završne faze ispitivanja lijekova, a već danas-sutra ovaj bi nam razvojni srodnik i nakon niza godina (ako ne i era), ponovno mogao biti pomoć u preživljenju i daljnjem evulucijskom napretku. 

## LITERATURA

1. Stedman Hansell H., Kozyak Benjamin W., Nelson Anthony, Thesier Danielle M., Su Leonard T., Low David W., Bridges Charles R., Shrager Joseph B., Minugh-Purvis N., Mitchell Marilyn A. Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Natur* [Internet] 25. ožujka 2004. [pristupljeno 11. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/nature02358> Waterson Robert H., Lander Eric S., Wilson Richard K. The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. *Natur* [Internet]

01. rujna 2005. [pristupljeno 11. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/nature04072#Sec17> Venn O., Turner I., Mathieson I., Groot Natasja de, Bontrop R., McVean G. Strong male bias drives germline mutation in chimpanzees. *Science* [Internet] 11. siječnja 2014. [pristupljeno 14. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://science.sciencemag.org/content/344/6189/1272> Gilad Y., Man O., Pääbo S., Lancet D. Human specific loss of olfactory receptor genes. *PNAS* [Internet] 18. ožujka 2003. [pristupljeno 13. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.pnas.org/content/100/6/3324> Cechova M., Vegesna R., Tomaszewicz M., Harris

Robert S., Chen Di, Rangavittal S., Medvedev P., Makova Katerina D. Dynamic evolution of great ape Y chromosomes. *PNAS* [Internet] 20. listopada 2020. [pristupljeno 14. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.pnas.org/content/117/42/26273> Kwisda K., White L., Hübner D. Ethical arguments concerning human-animal chimera research: a systematic review. *BMC Medical Ethics* [pristupljeno 14. ožujka 2021.]. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/340112940\\_Ethical\\_arguments\\_concerning\\_human-animal-chimera\\_research\\_A\\_systematic\\_review](https://www.researchgate.net/publication/340112940_Ethical_arguments_concerning_human-animal-chimera_research_A_systematic_review)



## Sedam veličanstvenih znanstvenica

> Piše: **Dora Bulić**

Preuzeto s dopuštanjem iz časopisa Medicinar (Vol 62, br. 2, ljeto 2021.)

Nemalom broju znanstvenika pošlo je za rukom svojim otkrićima promijeniti svijet, a da se za njih vrlo malo zna. Nažalost, puno je više takvih žena nego muškaraca. Neke su se morale predstavljati pod pseudonimom, svjedočiti kako njihovi muški suradnici pobiru svu slavu, trpjeti osude znanstvenih krugova i sl., a sve kako bi uspjele publicirati svoj rad i promijeniti dotadašnje spoznaje. U ovom tekstu izdvojene su priče nekoliko žena za koje bi svi trebali znati. Upoznajte sedam znanstvenica iz STEM područja!



**Rosalind Franklin (25.7.1920.-16.4.1958)**

Rosalind Elsie Franklin (slika 1) rođena Britanka, drugo dijete od petoro braće i sestara, od početka svojeg školovanja pokazala se kao izvrsna učenica, posebno zainteresirana za aritmetiku, biologiju, fiziku i latinski jezik, ali i sportove poput kriketa i hokeja. Pohađala je privatne škole u Londonu gdje je učila o fizici i kemiji, savladala njemački i francuski jezik i redovito osvajala akademske nagrade. U Cambridgeu je studirala kemiju gdje je započela svoju znanstvenu karijeru dobivši ponudu i sredstva za istraživanja u polju fizikalne kemije. Međutim, po-

četkom drugog svjetskog rata odustala je od ponuđenog istraživanja i priključila se Britanskom udruženju za istraživanje ugljena gdje je analizirala kemijska svojstva ugljika. Poslije rata, završila je doktorat i priključila se pariškom državnom kemijskom laboratoriju, gdje je proučavala tehnologiju difrakcije X-zraka. Potom je stečene vještine i znanja primjenjivala na King's Collegu u istraživanjima difrakcijskih metoda DNK. Otkrila je točnu gustoću i postojanje fosfatnih skupina u strukturi te predložila oblik heliksa. **Njezina otkrića temelj su istraživanja Jamesa Watsona, Francisa Cricka i Maurice Wilkinsa, koji su 1953. iznijeli teoriju o dvostrukom-heliks polimeru kao konačnoj građi DNK.** Nakon rada na King's Collegu, nastavila je svoj znanstveni put na studiju Birkbeck, gdje je istraživala virus mozaične bolesti duhana, odnosno proučavala strukturu RNK. Posvetila se i istraživanju građe polio virusa, no nažalost, njezin rad naglo je prekinut njezinom bolešću. Umrkla je u 37. godini od karcinoma jajnika. Znanstvenici i danas vode debatu o tome je li Franklin zaslužila Nobelovu nagradu umjesto Watson, Cricka i Wilkinsa, za koje se smatralo da su u više situacija pokazali nekolegijalnost i nedostatak znanstvene etike, prvenstveno zbog važnosti njezina otkrića, bez kojeg ne bi imali osnovne temelje za razvoj svojeg.

**Dorothy Hodgkin (12.5.1910.-29.7.1994.)**

Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin (slika 2) bila je engleska znanstvenica koja je unaprjeđivala tehniku korištenja kristalografije X-zraka i studirala strukture mnogobrojnih biomolekula. Ova



iznimna znanstvenica rođena je u Kairu kao najstarija od četiri kćeri, a školovanje je počela u Engleskoj, gdje je u privatnoj školi učila pretežno kemiju, a zanimala ju je i arheologija. Studij je upisala u Oxfordu, gdje je 1928. diplomirala kemiju kao najbolja studentica. Upisom doktorata shvatila je da je njezino područje od najvećeg interesa upravo kristalografija i potencijal u otkrivanju struktura raznih proteina. Skupa s Johnom Desmondom Bernalom radila je na analizi strukture pepsina. Njezin znanstveni rad izrazito je uspješan i posebno priznat u području otkrića trodimenzionalnih struktura biomolekula. 1945. godine, Hodgking i kolege opisali su strukturu penicilina, a posebno su istaknuli prisutstvo  $\beta$ -laktamskog prstena, što isprva nije prihvaćeno u znanstvenim krugovima. Nagrađena je **Nobelovom nagradom za kemiju 1964. godine za konačno otkriće strukture vitamina B<sub>12</sub>.** Međutim, najvećim otkrićem smatra se kruna njezinog 35 godina dugog rada, koji je rezultirao **fotografijom strukture inzulinskog kristala.** Ovo otkriće nedvojbeno je najveće otkriće u području liječenja dijabetesa. Suradivala je s mnogim laboratorijima koji su započeli masovnu proizvodnju inzulina, bila je aktivistica i obišla svijet s ciljem podizanja svjesnosti o novoj mogućnosti terapije ove kronične bolesti.



**Katherine Johnson (26.8.1918.-  
24.2.2020.)**

Jedna od najvećih znanstvenica svemirskog programa NASA-e, Creola Katherine Johnson (slika 3) bila je američka matematičarka. Najmlađa od četvero djece, pokazivala je visoke matematičke sposobnosti od najranije dobi. Diplomirala je matematiku s najvećim počastima na Državnom fakultetu Zapadne Virginije, u dobi od samo 18 godina. Prvi posao bio joj je posao učiteljice u javnoj školi za Afroamerikance. Narednih godina fokusirala se na obiteljski život i odgoj svoje djece, a 1952. godine odlučila se prijaviti za radno mjesto matematičara u NASA-i (tadašnjoj NACA). Primili su je, a svoj talent dokazala je vrlo brzo. Kolege su je prozvali "računalom koje nosi suknje". **U početku se bavila iščitavanjem podataka crnih kutija zrakoplova, a kasnije je cijelu svoju karijeru radila kao zrakoplovni inženjer računajući putanju svemirskih letjelica koje su tada obavljale svoje misije, uključujući i Alana Shepada, prvog Amerikanca u svemiru.** Računala je putanje i vremenske prozore lansiranja mnogobrojnih misija, uključujući i misiju Apolo 11, koja je prva uspješno sletila na Mjesec i vratila se na Zemlju. Nagrađena je Predsjedničkim odličjem slobode, najprestižnijem civilnom odlikovanju u SAD-u, a NASA-ino Postrojenje za računalna istraživanja nosi njezino ime. Katherinin doprinos uspješnim svemirskim projektima izrazito je hvaljen i zauvijek će biti zapamćen kao zavidna karijera jedne uspješne Afroamerikanke (a prije svega žene) u STEM području.



**Elizabeth Garrett Anderson  
(9.6.1836.-17.12.1917.)**

Elizabeth Garrett Anderson (slika 4) bila je engleska liječnica i sufražetkinja. Poznata je po tome što je upravo ona **prva kvalificirana liječnica medicine u Velikoj Britaniji.** Majka ju je učila čitanju, pisanju i aritmetici. Kasnije je pohađala privatnu školu u Londonu gdje je prvenstveno učila o engleskoj, francuskoj, talijanskoj i njemačkoj literaturi, međutim, žalila se na nedostatak znanstvenog kurikulumu. Po završetku srednje škole, nastavila se baviti kućanskim poslovima, a u slobodno vrijeme učila je aritmetiku i latinski te mnogo čitala. Njezin uzor bila je Elizabeth Blackwell, koja je 1849. postala prva liječnica u SAD-u. Odlučila je posvetiti svoj život medicini i zaposlila se 1860. godine kao medicinska sestra na kirurškom odjelu u Middlesex bolnici u Londonu. Vrijeme bi provodila učeći anatomiju i fiziologiju i sudjelovala u radu bolničke ljekarne. Premda nije bila prihvaćena na medicinski fakultet zbog njezinog spola, nisu joj odbili prijavu u Društvo ljekarnika, kao jedinog ženi među 51 muškarcem. Konačno, uspjelo joj je 1865. s najvišim ocjenama položiti ispit koji joj je omogućio prakticiranje medicine. No, premda je imala licencu, nije joj bilo dozvoljeno prakticirati u bolnicama te je iz tog razloga otvorila privat-

nu ordinaciju. S vremenom je zadobila povjerenje mnoštva, a posebno za vrijeme epidemije kolere 1865. godine. Njezin dispanzer kasnije je proglašen bolnicom za žene i djecu, odnosno ginekološka i perinatalna klinika. 1873. godine uspješno je postala član britanskog liječničkog udruženja. Danas mnoge škole i bolnice nose ime po ovoj osobitoj liječnici.



**Lise Meitner (7.11.1878.-  
27.10.1968.)**

Lise Meitner (slika 5) bila je austrijsko-švedska nuklearna fizičarka, **najpoznatija po svojem doprinosu u otkriću nuklearne fisije urana.** Od djetinjstva je već razvila zanimanje za znanost i matematiku, no društveno prihvatljivo zanimanje za žene u to doba bila je učiteljica, za što se Lise i školovala. Međutim, ljubav prema znanosti je prevagnula i završila je i doktorirala fiziku na Sveučilištu u Beču. Bila je aktivna znanstvenica poznata u istraživačkim krugovima. Na predavanju Max Plancka upoznala je kemičara Otta Hahna s kojim je počela voditi istraživanja na polju radioaktivnosti, tada potpuno nove discipline. Skupa su izolirali novi izotop protactinium-231, proučavali  $\beta$  raspad čestica i radili na projektima bombardiranja uranija neutronima. Potonji projekt doveo je 1939. do otkrića i opisa nuklearne fisije. Premda je dobitnica mnogobrojnih nagrada i priznanja, znanstveni krugovi smatraju da je zaslužila podijeliti Nobelovu nagradu za kemiju koju je Otto Hahn osvojio 1944. godine, upravo za otkriće nuklearne fisije. Lise Meitner nikada nije osvojila ovu prestižnu nagradu, za koju je bila nominirana 19 puta u području kemije i 29 puta u po-

dručju fizike. Njoj u čast, 1997. imenovan je kemijski element 109, meitnerium.



### Jane Goodall (3.4.1934.)


Dama Valerie Jane Morris Goodall (slika 6) engleska je antropologinja, etologinja i primatologinja. **Smatra se najznačajnijom znanstvenicom i stručnjakinjom za primata, osobito čimpanze.** Cijeli život zanimala ju je biologija i ponašanje životinja, osobito primata, o kojima se tada vrlo malo znalo. U posjeti prijateljima u Keniji, dobila je priliku raditi s Louisom Leakyjem, arheologom i paleontologom, koji je bio u potrazi za suradnicima. Jane je tada imala samo 23 godine, ali iskazala je neopisivu interes, želju i znanje surađivati na projektu koji se održavao u Tanzanijskom Nacionalnom parku Gombe Stream. Lakey je financirao projekt i njezino školovanje u Cambridgeu, gdje je završila i doktorat. Goodall je godinama iz prve ruke proučavala ponašanje čimpanzi i otkrila i opisala do tada nezamislivu ideju

da su čimpanze emotivne životinje koje imaju potrebu za privrženosti, timskim radom i korištenjem alata. Ove osobine smatrale su se isključivo ljudskim i bili su prekretnica u razumijevanju animalnog ponašanja. Premda je imala prijepore s akademskom zajednicom, uspješno je dokazala i objavila sva otkrića u brojnim radovima. Autorica je 26 knjiga i tema brojnih dokumentarnih filmova. Osnivačica je Jane Goodall instituta, koji potiče očuvanje čimpanzi i njihovog prirodnog okoliša. Proglašena je glasnicom mira Ujedinjenih naroda, primila je medalju francuske legije časti, a kraljica Elizabeta II. odlikovala ju je Redom Britanskog Carstva.



### Tu Youyou (30.12.1930.)

Tu Youyou (slika 7) kineska je kemičarka koja je svoj najveći rad i istraživanje posvetila farmaceutskoj kemiji. **Njezino najveće dostignuće je otkriće artemisina, lijeka protiv malarije.** Youyou je mladost provela u Kini, gdje je

za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja prebolila tuberkulozu, zbog čega je dvije godine provela u kući primajući terapiju. Ovaj događaj potaknuo je njezino zanimanje za medicinu i rezultirao upisom na studij farmacije. Osobitu pažnju posvetila je istraživanju kineske tradicionalne medicine. Njezin prvi projekt bio je analiza biljke *Lobelia chinensis*, koja je bila propisivana kao lijek za šistosomijazu. Za vrijeme Vijetnamskog rata, 1967. godine, Youyou je dobila priliku voditi tajni „Projekt 523“ kojemu je bio cilj otkriti tradicionalni lijek za malariju, obzirom da su bolesnici masovno umirali zaraženi sojem malarije na koji klorokin nije djelovao. Do tada je u svijetu bilo analizirano preko 240 000 spojeva za koje se nije uspjelo dokazati terapijsko djelovanje na ovu bolest, no Youyou i njezin tim uspješno su dokazali učinkovitost biljke *Artemisia annua L.* Ekstrakt artemisina pokazao se 100% učinkovit u liječenju zaraženih miševa, a sigurnost za korištenje na ljudima Youyou i njezin tim potvrdili su tako što su sami konzumirali lijek, a potom izliječili zaražene ljude. Rad je objavljen 1977. godine, a 2015. godine nagrađena je Nobelovom nagradom za medicinu i fiziologiju. Njezino otkriće spasilo je više milijuna života. 

## LITERATURA

1. Dorothy Crowfoot Hodgkin Biographical [Internet]. The Nobel Prize 2021 [Pristupljeno 28.4.2021.]. Dostupno na: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1964/hodgkin/lecture/>
2. Rosalind Franklin British scientist [Internet]. Britannica 2021 [Pristupljeno 28.4.2021.]. Dostupno na: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1964/hodgkin/lecture/>

3. Elizabeth Garrett Anderson [Internet]. Britannica 2020 [Pristupljeno 28.4.2021.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/biography/Elizabeth-Garrett-Anderson>
4. Tu Youyou Facts [Internet]. The Nobel Prize 2021 [Pristupljeno 28.4.2021.]. Dostupno na: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/biographical/>
5. Katherine Johnson [Internet]. Wikipedia 2020 [Pristupljeno 4.5.2021.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Katherine\\_Johnson](https://en.wikipedia.org/wiki/Katherine_Johnson)

6. Lise Meitner- the forgotten woman of nuclear physics who deserved a Nobel Prize [Internet]. The Conversation 2019 [Pristupljeno 4.5.2021.]. Dostupno na: <https://theconversation.com/lise-meitner-the-forgotten-woman-of-nuclear-physics-who-deserved-a-nobel-prize-106220>
7. About Jane [Internet]. The Jane Goodall Institute 2020 [Pristupljeno 4.5.2021.]. Dostupno na: <https://janegoodall.org/our-story/about-jane/>