

# Ima li hijaluronska kiselina ulogu kod augmentacije kosti?

---

**Herceg, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:097785>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-10-23**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Lucija Herceg

# **IMA LI HIJALURONSKA KISELINA ULOGU KOD AUGMENTACIJE KOSTI?**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020

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

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Darko Božić, dr. med. dent., spec. parodontolog, Zavod za parodontologiju

Lektor hrvatskoga jezika: Diana Herak, prof. hrvatskoga jezika

Lektor engleskoga jezika: Mirela Andreis, prof. engleskoga jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

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

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

Rad sadrži: 32 stranica

3 slike

CD

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem dragom mentoru, izv.prof.dr.sc. Darku Božiću, na pomoći i stručnim savjetima prilikom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem roditeljima što su mi omogućili ovo školovanje. Hvala im na pruženoj ljubavi, potpori i strpljenju!

Zahvaljujem svojoj sestri Ivoni na iznimnoj pomoći i podršci tijekom studija. Hvala joj što je uvijek vjerovala u mene!

Zahvaljujem Karlu na pruženoj podršci, motivaciji i razumijevanju od prvoga dana studija pa do danas. Hvala mu što je uvijek tu!

Zahvaljujem Mihaeli na svim zajedničkim danima provedenima na ovome fakultetu. Hvala joj na svim razgovorima, druženjima i pomoći!

Ovaj diplomski rad posvećujem svima vama !

## **IMA LI HIJALURONSKA KISELINA ULOGU KOD AUGMENTACIJE KOSTI?**

### **Sažetak**

Sve češća upotreba dentalnih implantata u oralnim rehabilitacijama, čini zahvate augmentacije kosti nužnima i učestalijima u svakodnevnoj praksi. Augmentacija kosti kirurški je zahvat nadogradnje kosti koji se izvodi kada trenutačna koštana masa nije dostatna za implantološku terapiju. Nadogradnja koštane strukture može biti izvedena različitim metodama koje upotrebljavaju faktore rasta, faktore diferencijacije te koštane nadomjesne materijale (autogeni transplantat, alogeni transplantat, ksenotransplantat, aloplastični materijali). Iako je autologna kost i dalje „zlatni standard” u regenerativnoj kirurgiji, istraživači, desetljećima, pokušavaju pronaći nadomjesni materijal koji bi, u terapijskim učincima, nadmašio autolognu kost. Napretkom novih tehnologija dolazi do razvoja biomaterijala, koji mogu poboljšati koštanu augmentaciju ako se koriste u kombinaciji s nadomjesnim materijalima ili bioaktivnim komponentama. Hijaluronska kiselina, kao takav biomaterijal, sveprisutna je u regenerativnim zahvatima zbog svoje biokompatibilnosti, netoksičnosti i biorazgradivosti. Ona je biomolekula široko rasprostranjena u ljudskom organizmu te ključna komponenta ekstracelularnog matriksa. Iako brojne studije potvrđuju njezin obećavajući učinak u koštanim augmentativnim zahvatima, to područje zahtijeva dodatna istraživanja u budućnosti. Svrha ovoga diplomskoga rada jest opisati biološke osnove hijaluronske kiseline i objasniti njezinu ulogu u augmentaciji kosti.

**Ključne riječi:** augmentacija kosti, hijaluronska kiselina, ekstracelularni matriks

## **DOES HYALURONIC ACID HAVE A ROLE IN BONE AUGMENTATION?**

### **Summary**

The increasing use of dental implants in oral rehabilitation makes bone augmentation procedures necessary and more frequent in everyday practice. Bone augmentation is a procedure which is performed when the current bone mass of the jaw is not sufficient to successfully incorporate dental implants. The augmentation of the bone volume is performed using different methods, including the use of growth factors, differentiation factors and bone grafts or substitutes (autograft, allograft, xenograft and alloplasts). Although autologous bone graft is still the “gold standard” in regenerative surgery, researchers have been attempting for decades to find a bone substitute material which can be used instead of autologous bone grafts and which would have a better therapeutic effect. The advances in emerging technologies lead to the development of biomaterials, which can enhance bone augmentation procedure when they are used in combination with replacement materials or bioactive components. Hyaluronic acid, as such a biomaterial, is ubiquitous in regenerative procedures due to its biocompatibility, nontoxicity, and biodegradability. It is a biomolecule widely distributed in the human body and a critical component of the extracellular matrix. Although numerous studies have confirmed its promising effect in bone augmentation procedures, this area requires further research in the future. The purpose of this thesis is to define the biological basis of hyaluronic acid and to explain its role in bone augmentation.

**Keywords:** bone augmentation, hyaluronic acid, extracellular matrix

## SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Svrha rada .....	3
2	HIJALURONSKA KISELINA U AUGMENTACIJI KOSTI.....	4
2.1	Biologija koštanog tkiva.....	5
2.2	Augmentacija kosti.....	7
2.2.1	Klasifikacija defekata alveolarnog grebena.....	7
2.2.2	Koštani nadomjesni materijali .....	7
2.2.2.1	Autogeni transplantati .....	8
2.2.2.2	Alogeni transplantati .....	8
2.2.2.3	Ksenotransplantati.....	8
2.2.2.4	Aloplastični materijali .....	9
2.2.3	Tehnike augmentacije kosti .....	10
2.2.3.1	Vođena regeneracija kosti .....	10
2.2.3.2	Tehnika augmentacije kosti koštanim nadomjesnim materijalima .....	10
2.2.3.3	Distrakcijska osteogeneza.....	11
2.3	Biološke osnove hijaluronske kiseline .....	11
2.3.1	Struktura hijaluronske kiseline .....	11
2.3.2	Upotreba hijaluronske kiseline .....	12
2.4	Upotreba hijaluronske kiseline u augmentaciji kosti .....	13
2.4.1	Koštana regeneracija .....	13
2.4.2	Preparati na bazi hijaluronske kiseline u koštanoj regeneraciji .....	14
2.4.2.1	Kruti preparati na bazi hijaluronske kiseline .....	14
2.4.2.2	Koloidi na bazi hijaluronske kiseline .....	15
2.4.3	Uloga hijaluronske kiseline u augmentaciji kosti .....	15
2.4.4	Klinička primjena.....	17
3	RASPRAVA.....	20

4	ZAKLJUČAK.....	24
5	LITERATURA.....	26
6	ŽIVOTOPIS.....	31



## Popis skraćenica

$\beta$ -TCP – beta-trikalcij-fosfat

BMP-2 (engl. bone morphogenetic protein-2) – koštani morfogenetski protein-2

BMP-4 (engl. bone morphogenetic protein-4) – koštani morfogenetski protein-4

BMP-7 (engl. bone morphogenetic protein-7) – koštani morfogenetski protein-7

DBM (engl. demineralized bone matrix) – demineralizirani koštani matriks

DFDBA (engl. decalcified freeze-dried bone allograft) – dekalificirani suho smrznuti koštani transplantat

ECM (engl. extracellular matrix) – ekstracelularni matriks

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

FGF (engl. fibroblast growth factor) – fibroblastni faktor rasta

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

IL-6 (engl. interleukin 6) – interleukin 6

itd. – i tako dalje

MVD (engl. micro-vessel density) – mikrovaskularna gustoća

PGE2 (engl. prostaglandin E2) – prostaglandin E2

RANKL (engl. receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B) - receptor aktivator jezgrinog činitelja  $\kappa$ B

RANKL (engl. receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand) - receptor aktivator jezgrinog činitelja  $\kappa$ B ligand

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

tj. – to jest

TNF-  $\alpha$  (engl. tumor necrosis factor  $\alpha$ ) – faktor tumorske nekroze  $\alpha$

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



Kost se sastoji od vanjskog kortikalnog i unutarnjeg spongioznog sloja. Haversov sustav kortikalne kosti odgovoran je za snagu koštane strukture, a unutarnji spongiozni sloj predstavlja središte koštanog metabolizma. Koštano je tkivo metabolički vrlo dinamično i karakterizirano regenerativnom sposobnosti. Ta je dinamika sadržana u kontinuiranoj pregradnji kosti. Pregradnja kosti fiziološki je proces razgradnje i ponovnog odlaganja koštanoga matriksa radi obnove koštane strukture i funkcijske prilagodbe mehaničkom opterećenju. Regenerativna sposobnost kosti sadržana je u cijeljenju koštanih ozljeda bez ožiljkastog tkiva te u stvaranju nove kosti. Zahvaljujući takvim obilježjima kosti, dio koštane ozljede uspije se regenerirati, no to nije dovoljno da bi se nadoknadio ukupni volumen izgubljene kosti. Brojni defekti mekih i tvrdih tkiva, koji nastaju kao posljedica infekcije, traume, resekcije tumora ili gubitka zubi, zahtijevaju sanaciju kirurškim postupcima augmentacije kosti (1,2,3,4).

Augmentacija kosti zahvat je nadogradnje kosti koji je potreban kada trenutačna koštana masa nije dostatna za uspješnu ugradnju dentalnih implantata. Nadogradnja koštanog volumena može biti izvedena putem različitih metoda koje uključuju upotrebu faktora rasta, faktora diferencijacije i koštanih nadomjesnih materijala (autogeni transplantat, alogeni transplantat, ksenotransplantat, aloplastični materijali). Autologna kost predstavlja „zlatni standard” u regenerativnim postupcima zbog svoje biokompatibilnosti i posjedovanja faktora rasta i matičnih stanica (ostegeneza, osteoindukcija, osteokondukcija). Alogeni transplantat, ksenotransplantat i aloplastični materijali danas su češće korišteni nadomjesni materijali jer njihova osteoinduktivna i osteokonduktivna svojstva omogućuju koštani rast i zadovoljavajuće rezultate zahvata, a ne zahtijevaju dodatni kirurški zahvat kao što zahtijeva upotreba autologne kosti (5,6).

Lakše rukovanje koštanim nadomjesnim materijalima i faktorima rasta osigurava preparat koji u kombinaciji s njima, svojom konzistencijom, olakšava izvođenje kirurških postupaka. Neki su od tih preparata hijaluronska kiselina, glicerol, kalcijev sulfat ili želatina. Hijaluronska kiselina najjednostavniji je glikozaminoglikan i najvažnija komponenta ekstracelularnog matriksa (ECM). Iako je jednostavne građe, regulira brojne stanične funkcije: proliferaciju, diferencijaciju, migraciju, adheziju i gensku ekspresiju. Važna je u tkivnoj morfogenezi i cijeljenju rana. Lakše rukovanje nadomjesnim materijalima, stimulacija neovaskularizacije, regulacija aktivnosti faktora diferencijacije su neke od uloga hijaluronske kiseline u augmentaciji kosti i u koštanom cijeljenju, tj. regeneraciji kosti.

Danas se koristi kao biomaterijal u brojnim granama medicine, zbog svoje biokompatibilnosti, biorazgradivosti i netoksičnosti (7,8). U dentalnoj medicini upotrebljava se u različitim područjima kao što su oralna kirurgija, oralna medicina i parodontologija.

## **1.1 Svrha rada**

Zbog sve češće upotrebe dentalnih implantata u oralnim rehabilitacijama, zahvati augmentacije kosti nužni su i sve češći u svakodnevnoj praksi. Napretkom novih tehnologija i razvojem novih biomaterijala, hijaluronska kiselina je postala važna sastavnica prilikom regeneracije i augmentacije kosti. Svrha je ovoga diplomskog rada opisati biološke osnove hijaluronske kiseline i objasniti njezinu ulogu u augmentaciji kosti.



## 2.1 Biologija koštanog tkiva

Koštano je tkivo mineralizirano potporno tkivo koje je obiluje biomehaničkim karakteristikama čvrstoće i elastičnosti. Svako tkivo, pa tako i koštano, sastoji se od stanica i međustanične tvari. Međustanična tvar, po masi, prevladava unutar koštanog tkiva. Postoje dvije vrste koštanog tkiva: zrelo i nezrelo koštano tkivo. Zrelo koštano tkivo pokazuje pravilnost u rasporedu i građi stanica i međustanične tvari, dok je nezrelo koštano tkivo karakterizirano nepravilnim rasporedom kolagenih vlakana i stanicama koje su nepravilnog rasporeda unutar međustanične tvari (1).

Specifični položaj u kosti, različita morfologija i biomehanička svojstva razlikuju dvije vrste koštanih tvari: spužvasta (spongiozna) koštana tvar i kompaktna (kortikalna) koštana tvar.

U spužvastoj koštanoj tvari, koštano tkivo tvori koštane gredice različitih dimenzija između kojih se nalazi koštana srž. Kompaktna koštana tvar nalazi se na površini svih kostiju, solidno je građena i nema prostore ispunjene koštanom srži. Ona pruža snagu koštanoj strukturi. Kompaktna koštana tvar građena je od sustava lamela. Rubni osnovni sustav lamela čine lamele koje se nalaze ispod periosta, dok unutarnji središnji sustav lamela čine lamele koje se nalaze u dubini same kosti. Između spomenutih sustava lamela nalaze se Haversove lamele. One okružuju Haversov kanal koji sadrži krvne žile i živčana vlakna. Haversovi kanali poprečno su povezani Volkmanovim kanalima koji također obiluju krvnim žilama i živcima. Lamele koje pripadaju Haversovom kanalu i sam kanal tvore osteon. Osteon je osnovna strukturna jedinica kompaktne koštane tvari. Između tih triju sustava lamela nalaze se intersticijske lamele, kao četvrti sustav lamela (1).

Stanice koštanog tkiva su: osteociti, osteoblasti, osteoklasti i pokrovne stanice. Svaka od njih ima vlastitu funkciju. Osteociti su terminalno diferencirane stanice koje su nastale ukopavanjem osteoblasta u koštani matriks. Osteociti su osteoblasti promijenjenih morfoloških karakteristika i smanjene aktivnosti. Povezani su s osteogenim stanicama endosta i periosta, osteoblastima i osteoklastima te su na taj način sve osteogene stanice umrežene (1). Osteociti registriraju promjene u koštanom tkivu, na temelju kojih se regulira aktivnost osteoblasta i osteoklasta tijekom koštane pregradnje (2). Osteoblasti su stanice koje proizvode, odlažu i mineraliziraju koštani matriks. Nastaju iz pluripotentnih mezenhimalnih stanica. U odraslih se te stanice nalaze u periostu, endostu, perihondriju i krvi. Iz osteoblasta se diferenciraju osteociti kao terminalno diferencirane stanice kosti, a diferencijaciju osteoblasta mogu potaknuti koštani morfogenetski proteini 2,4 i 7 (BMP-2, BMP-4, BMP-7). Homeostazu koštanog tkiva održavaju

osteoblasti. Osteoklasti su multinuklearne stanice koje su odgovorne za razgradnju koštanog tkiva. Resorpcijska aktivnost osteoklasta regulirana je aktivnošću osteoblasta (1).

Osteoblasti stvaraju receptor aktivator jezgrinog činitelja  $\kappa$ B ligand (RANKL) koji se veže na receptor aktivator jezgrinog činitelja  $\kappa$ B (RANK) na membrani preosteoklasta. Vezanjem RANKL-a i RANK-a dolazi do diferencijacije preosteoklasta u osteoklaste i povećanja njihove aktivnosti. Osteociti utječu na diferencijaciju osteoklasta putem transformirajućeg faktora rasta tip  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (1).

Međustanična tvar koštanog tkiva sastoji se od organske komponente, anorganske komponente i vode. Anorganski dio čini 60 – 70 % međustanične tvari, a najzastupljeniji mineral u sastavu je kalcijev fosfat u obliku kristala hidroksiapatita. Minerali osiguravaju tvrdoću koštanog tkiva. Organski sadržaj koštanog matriksa tvori kolagen, kao najzastupljeniji protein. Osim kolagena u sastav spadaju proteoglikani, glikoproteini, elastin i male peptidne signalne molekule. Od malih peptidnih signalnih molekula ističu se BMP-s. Omjer organske i anorganske komponente u matriksu pojedine kosti ovisi o biomehaničkim okolnostima. Visoka mineraliziranost kosti posljedično dovodi do smanjenja njezine elastičnosti (1).

Kost se razvija iz embrionalnog vezivnog tkiva, a kasnije osificira na dva načina: intramembranskom i enhondralnom osifikacijom.

Osteogeneza je proces kojim nastaje koštano tkivo. U nastajanju koštanog tkiva nužan je proces osteoindukcije. Osteoindukcija je proces indukcije diferencijacije osteogenih stanica u osteoblaste faktorima rasta. Osteoblastima i novostvorenom koštanom tkivu potrebna je odgovarajuća struktura koja omogućuje prodiranje koštanog tkiva u dubinu (proces osteokondukcije) (3). Osteogeneza uključuje dva procesa, a to su proces izgradnje i razgradnje koštanog tkiva tj. osteoprodukcija i osteoresorpcija. Oba procesa događaju se istodobno, no ravnoteža između osteoprodukcije i osteoresorpcije promjenjiva je u različitim stanjima.

Tijekom embrionalnog rasta (engl. *bone growth*) i razvoja (engl. *bone development*) koštanog sustava prevladavaju procesi osteoprodukcije pri čemu dolazi do povećanja mase koštanog tkiva. Oblik i veličina kostiju postižu se u fazi oblikovanja (engl. *bone modeling*) kada intenzitet osteoprodukcije opada. Tijekom života koštani sustav podložan je trajnom preoblikovanju (engl. *bone remodeling*) kako bi se održala funkcija potpornog skeletnog sustava (1).

Koštano tkivo, također, posjeduje regenerativne sposobnosti koje se očituju u cijeljenju koštane rane kalusom (engl. *bone healing*) bez ožiljkastog tkiva i stvaranju nove kosti istovjetne staroj. Regeneracija počinje iz osteogenih stanica koje su u kalus pristigle krvlju iz oštećenih krvnih žila. U ranoj fazi cijeljenja nastaje hematoma koji je posljedica pucanja krvnih žila. Rubovi

koštane rane sadržavaju nekrotične stanice koje potiču akutnu upalu. U području koštane rane diferenciraju se hondrociti koji stvaraju područje hijaline hrskavice koja kasnije nestaje. U kalusu nezrelo se koštano tkivo zamijeni lamelarnim, a pod periostom zbivaju se promjene koje odgovaraju intramembranskoj osifikaciji (1).

## **2.2 Augmentacija kosti**

### **2.2.1 Klasifikacija defekata alveolarnog grebena**

Klasifikacija defekata alveolarnog grebena uspostavljena je radi standardizacije i olakšane komunikacije između kliničara prilikom izbora augmentativnih postupaka za uklanjanje prisutnih defekata (4).

Razlikujemo tri klase defekata:

1. Klasa I - defekt je karakteriziran buko-lingvalnim gubitkom tkiva i normalnom visinom alveolarnog grebena u apiko-koronarnom smjeru; posljedično gubitkom širine kosti
2. Klasa II - defekt je karakteriziran apiko-koronarnim gubitkom tkiva i normalnom širinom alveolarnog grebena u buko-lingvalnom smjeru; posljedično gubitkom visine kosti
3. Klasa III - defekt je karakteriziran apiko-koronarnim i buko-lingvalnim gubitkom tkiva, posljedično gubitkom visine i širine kosti (4)

### **2.2.2 Koštani nadomjesni materijali**

Augmentacija kosti zahvat je nadogradnje kosti koji je potreban kada trenutačna koštana masa nije dovoljna za uspješnu ugradnju dentalnih implantata. Nadogradnja koštane strukture može biti izvedena putem različitih metoda koje uključuju upotrebu bioaktivnih agensa poput faktora rasta, faktora diferencijacije te koštanih nadomjesnih materijala (autogeni transplantat, alogeni transplantat, ksenotransplantat, aloplastični materijali) (5,6).

Osnovno načelo od kojeg se polazi pri upotrebi koštanih nadomjesnih materijala uključuje njihova svojstva osteogeneze (materijal sadržava stanice koje stvaraju kost), osteoindukcije



(matriks koštanih transplantata sadržava tvari koje induciraju rast kosti) i osteokondukcije (materijal služi kao nosač za odlaganje kosti) (5).

### **2.2.2.1 Autogeni transplantati**

Autotransplantati su transplantati koji se na istoj osobi prenose s jednog mjesta na drugo. Autotransplantati sadržavaju žive stanice i ujedinjuju osteogena, osteokonduktivna i osteoinduktivna svojstva. Tijekom vremena se resorbiraju i zamjenjuju novom živom kosti, a problem histokompatibilnosti ne postoji. Mogu se uzeti iz intraoralnih i ekstraoralnih područja. Intraoralna područja uključuju: bezube dijelove čeljusti, izbočine na maksili ili retromolarno područje, a kao ekstraoralni transplantat koristi se greben ilijačne kosti. Kao transplantirani materijal preferira se spužvasta kost zbog povećane količine faktora rasta. Dosadašnja istraživanja dokazala su da glavna uloga u regeneraciji pripada samom transplantatu, a ne njegovim dodacima. Iako je autotransplantat „zlatni standard” u regenerativnoj kirurgiji, njegov nedostatak je dodatni kirurški zahvat koji može dovesti do komplikacija i nedovoljna količina transplantata kod većih defekata (5).

### **2.2.2.2 Alogeni transplantati**

Alotransplantati su transplantati koji se prenose s jedne jedinke na drugu jedinku iste vrste. Njihovu upotrebu ograničava antigenost pa se prije transplantacije zamrzavaju, izlažu radijaciji ili kemikalijama kako bi se spriječile reakcije na strano tijelo. Razlikuju se tri glavne vrste alotransplantata: zamrznuta spužvasta ilijačna kost i srž, mineralizirani transplantat suho smrznute kosti (FDBA) i dekalificirani suho smrznuti koštani transplantat (DFDBA). Studije na životinjama upućuju na to da demineralizacija DFDBA-e povećava njegov osteogeni potencijal time što izlaže BMP-s, koji imaju sposobnost osteoindukcije (5).

### **2.2.2.3 Ksenotransplantati**

Ksenotransplantati su transplantati koji se prenose s jedinke jedne vrste na jedinku druge vrste. Takvi transplantati se obrađuju i pročišćuju kako bi se odstranili organski sastojci s ciljem dobivanja koštanog matriksa u nepromijenjenom anorganskom obliku. Oni su osteokonduktivne prirode. Mogu biti dobiveni od goveđe spongioze, svinjske kosti ili koraljnog

skeleta. Dostupni su u obliku čestica (engl. particulate grafts) ili u blokovima (engl. block grafts). Tvornička imena navedenih materijala su Bio-Oss, Endobone, Bon-Apatit (5).

#### **2.2.2.4 Aloplastični materijali**

Aloplastični materijali su sintetski, anorganski, biokompatibilni nadomjesci kosti koji djeluju osteokonduktivno. U regenerativnoj kirurgiji postoje četiri vrste aloplastičnih materijala: hidroksiapatit, beta-trikalcij-fosfat ( $\beta$ -TCP), polimeri i bioaktivna stakla (5).

U parodontološkoj kirurgiji, u korist regeneracije, rabe se i različiti bioaktivni agensi poput faktora rasta, faktora diferencijacije, izvanstaničnog matriksa. U koštanoj regeneraciji ističe se koštani morfogogenetski protein (BMP). BMP je osteoinduktivni čimbenik koji možda ima potencijal da stimulira mezenhimalne stanice da se diferenciraju u stanice koje stvaraju kost. U lokalnoj primjeni takvih molekula potrebna je prisutnost odgovarajućeg nosača koji dovoljno dugo održava prisutnost i stabilnost molekula na mjestu primjene i omogućuje početak nastanka kosti kemotaksijom osteoprogenitornih stanica (5).

Lakše rukovanje koštanim nadomjesnim materijalima i faktorima rasta osigurava preparat koji u kombinaciji s njima, svojom konzistencijom, olakšava izvođenje kirurških postupaka. Ti preparati mogu biti: hijaluronska kiselina, želatina, glicerol (7,8).

### **2.2.3 Tehnike augmentacije kosti**

Danas su dostupne različite tehnike za nadogradnju kosti kada postoji deficit koštanog volumena. Neke od njih su: vođena regeneracija kosti (GBR), tehnika augmentacije kosti koštanim nadomjesnim materijalima, distrakcijska osteogeneza (6).

#### **2.2.3.1 Vođena regeneracija kosti**

Vođena regeneracija kosti tehnika je augmentacije kosti koja se temelji na upotrebi membrana s koštanim nadomjesnim materijalima ili bez njih. Cilj membrane jest odvajanje defekta od okolnog tkiva, poticaj urastanja osteogenih stanica i prevencija migracije neželjenih stanica iz okolnog tkiva u područje defekta (6). Zarastanje velikih koštanih defekata zahtijeva upotrebu koštanih nadomjesnih materijala i membrane koja štiti navedenu kost, a mali koštani defekti zarastaju samo korištenjem membrana (5). Istraživanja su dokazala da je vertikalna augmentacija grebena do 4 mm moguća bez upotrebe koštanih nadomjesnih materijala ispod membrane (6,9,10).

Svojstva koja bi svaka membrana trebala imati jesu: biokompatibilnost, izdržljivost na žvačne sile, integracija s tkivom, jednostavna upotreba, očuvanje prostora (5). Membrane se dijele na neresorptivne i resorptivne. Neresorptivne membrane su biokompatibilne i dobre strukturne trajnosti, no zahtijevaju drugu operaciju kojom se membrana uklanja pa se koštano tkivo izlaže riziku. Upotreba resorptivne membrane zahtijeva samo jednu operaciju, ali nešto češće kolabira u defekt (9).

#### **2.2.3.2 Tehnika augmentacije kosti koštanim nadomjesnim materijalima**

Koštani nadomjesni materijal je tkivo ili materijal koji se koristi u sanaciji defekata ili deficita tkiva. Mogu se podijeliti u četiri kategorije: autotransplantati, alotransplantati, ksenotransplantati i aloplastični materijali. Njihova upotreba u regenerativnim postupcima zasniva se na pretpostavci da posjeduju osteogeni potencijal ili da su osteoinduktivni i/ili ostekonduktivni (6). Svaki od navedenih materijala ima zabilježen uspjeh korišten samostalno ili u kombinaciji (11).

### **2.2.3.3 Distrakcijska osteogeneza**

Distrakcijska osteogeneza tehnika je kojom je moguće formirati novu kost, a temelji se na kontroliranom „izvlačenju“ koštanog segmenta vlačnom silom pomoću distraktora. Distraktor je naprava fiksirana za koštanu bazu i segment koji izvlači, a koštana baza i segment spojeni su vijkom.

Aktivacijom naprave (okretanjem vijka) dolazi do istezanja novoformiranih niti između segmenta i baze te započinje kaskada događaja na molekularnoj i celularnoj razini koji dovode do proliferacije i diferencijacije osteoprogenitornih stanica (12).

Nekoliko je istraživanja pokazalo potencijal za uspjeh u terapiji distraktorima (13).

## **2.3 Biološke osnove hijaluronske kiseline**

### **2.3.1 Struktura hijaluronske kiseline**

Hijaluronska kiselina je dugačak polisaharid koji se sastoji od ponavljajućih disaharidnih jedinica N-acetilglukozamina i D-glukuronske kiseline (14). Najjednostavniji je glikozaminoglikan i jedini koji nije sintetiziran u Golgijevom aparatu. Hijaluronska kiselina je otkrivena 1934. godine tako što je bila izolirana iz staklastog tijela kravljih očiju. Pronađena je u nekoliko tkiva, a to su sinovijalna tekućina, staklasto tijelo oka, hrskavica, koža, pluća, bubreg, mozak i mišićno tkivo. Zbog svoje sveprisutnosti u tkivima, predstavlja vrlo važnu biomolekulu (15). Hijaluronska kiselina je ključna komponenta ECM-a. Iako je molekula jednostavne građe regulira stanične funkcije poput proliferacije, diferencijacije, migracije i adhezije stanica te ima veliku ulogu u cijeljenju tkiva i tkivnoj morfogenezi (16).

Razlikuju se hijaluronska kiselina niske molekularne mase i hijaluronska kiselina visoke molekularne mase. Hijaluronska kiselina visoke molekularne mase je viskoznija i biokompatibilnija u usporedbi s hijaluronskom kiselinom niske molekularne mase. Dulje ostaje na mjestu primjene, tj. sporije se razgrađuje. Ima protuupalno djelovanje, inhibira angiogenezu i proizvodnju upalnih faktora: interleukina-6 (IL-6), faktora tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prostaglandina E2 (PGE2). Suprimira imunski odgovor prevenirajući egzacerbaciju upale. Ona djeluje kao strukturni polimer izolirajući faktore rasta i signalne molekule. Hijaluronska kiselina niske molekularne mase ima proangiogeni učinak, stimulira nastanak upale te se

povećano proizvodi na mjestu ozljede (17). Iz tog razloga često se nalazi unutar kronično upaljenog tkiva u početnom stadiju parodontitisa (18).

Učinak hijaluronske kiseline na stanice ovisi o molekularnoj masi kiseline. Brojna istraživanja rađena *in vitro* izložila su ulogu kiselina na stanice. Hijaluronska kiselina različite molekularne mase utječe na stanične funkcije u različitim stadijima cijeljenja tkiva. Cijeljenje tkiva složen je proces koji uključuje rane događaje poput stanične adhezije i proliferacije te kasne događaje poput stanične diferencijacije. Vodeći se tom tvrdnjom, zaključak istraživanja jest da hijaluronska kiselina visoke molekularne mase utječe na staničnu diferencijaciju (kasni događaj) dok hijaluronska kiselina niske molekularne mase ima veći utjecaj na staničnu adheziju i proliferaciju (rani događaj) (17).

### **2.3.2 Upotreba hijaluronske kiseline**

Upotreba hijaluronske kiseline, kao biomaterijala, sveprisutna je u regenerativnim zahvatima u medicini zbog svoje biokompatibilnosti, netoksičnosti i biorazgradivosti. Trenutačno se primjenjuje u ortopediji u terapiji osteoartroze koljena, korištena je u oftalmologiji kao komponenta kapi za oči zbog svoje viskoznosti, a u dermatologiji se često koristi u estetske svrhe (19).

U oralnoj i maksilofacijalnoj regiji, injekcije hijaluronske kiseline koriste se u simptomatskoj terapiji temporomandibularnih poremećaja (19).

Brojne su studije objasnile koji je učinak hijaluronske kiseline na akutne i kronične upalne bolesti u usnoj šupljini. Hijaluronska kiselina potiče remisiju simptoma u parodontnim tkivima, kako u gingivi tako i u dublje smještenim tkivima. Topikalna primjena hijaluronske kiseline pokazala se učinkovitom, kao pomoćno sredstvo, u terapiji gingivitisa i kroničnog parodontitisa (18).

U terapiji oralnih ulceracija, topikalna primjena 0,2 % gela hijaluronske kiseline u periodu od dva tjedna pokazala je dobre rezultate (20).

Pozitivni učinci hijaluronske kiseline uočeni su i u terapiji intrakoštanih defekata (21).

## 2.4 Upotreba hijaluronske kiseline u augmentaciji kosti

### 2.4.1 Koštana regeneracija

Koštano tkivo posjeduje regenerativne sposobnosti koje se očituju u cijeljenju koštane rane bez ožiljkastog tkiva i stvaranju nove kosti koja je istovjetna staroj. Regeneracija je potpuno morfološko i funkcionalno obnavljanje tkiva kakvo je bilo prije ozljede (*restitutio ad integrum*) (1,22).

Izvori koje kost koristi u procesu cijeljenja su fibrozni periost i endost koji prekrivaju vanjsku i unutarnju površinu kortikalne kosti te koštana srž koja se nalazi u medularnoj koštanoj šupljini (22).

Cijeljenje kosti zbiva se kroz nekoliko različitih faza: stvaranje hematoma, upalna faza, stvaranje granulacijskog tkiva i kalusa te faza remodelacije (23). Nakon ozljede tkiva i prekida pripadajuće cirkulacije dolazi do nastanka hematoma, unutar same ozljede, koji unutar prvih 24 sata, od ozljede, privlači polimorfonuklearne leukocite, neutrofile (24,25). Neutrofili su odgovorni za nastanak upalne faze. Luče kemokine kao što je IL-6 te privlače monocite i makrofage. Makrofazi prolaze kroz proces polarizacije i podijele se u dva fenotipa, a to su proupalni M1 makrofazi i protuupalni M2 makrofazi. Makrofazi imaju sposobnost lučenja upalnih i progenitornih medijatora poput TNF- $\alpha$ , fibroblastnog faktora rasta (FGF) i BMP-a. Kemokini privlače mezenhimalne matične stanice i sinovijalne fibroblaste iz različitih područja uključujući koštanu srž, periost, endost, krvne žile. Te matične stanice i fibroblasti doprinose cijeljenju tkiva (24,26). Nastaje granulacijsko tkivo prateći upalnu fazu cijeljenja. Ono je bogato progenitornim stanicama i neovaskulaturom te građeno od neorganiziranog matriksa (24). Nakon toga stvara se kalus koji se sastoji od hrskavičnog i fibroznog matriksa. Mekani kalus tvori privremenu potporu lokalnom tkivu i praćen je apoptozom hondrocita i resorpcijom hrskavičnog matriksa (proces sličan enhondralnoj osifikaciji) (25). Kako matriks prolazi proces mineralizacije i resorpcije, mineralizirano tkivo zamjenjuje hrskavični kalus tvoreći tvrdi kalus. Naposljetku, tvrdi kalus zadobije lamelarnu strukturu, a tipičnu morfologiju i histologiju kosti zadobije tijekom sljedećih nekoliko godina, u fazi remodelacije (27).

Kost je iznimno vaskularizirano tkivo i postoji uska veza između koštane regeneracije i vaskularizacije. Vaskularizacija hrskavice je preduvjet za stvaranje kosti tijekom rasta i razvoja te za cijeljenje koštane rane i koštanu regeneraciju. Ona omogućuje migraciju

osteoprogenitornih stanica na mjesto cijeljenja rane te osigurava opskrbu kisikom i hranjivim tvarima (28).

## **2.4.2 Preparati na bazi hijaluronske kiseline u koštanoj regeneraciji**

Koštana transplantacija (uključujući autotransplantat, alotransplantat, ksenotransplantat), kao i implantacija koštanih nadomjestaka (aloplastični materijali) predstavljaju standardni terapijski postupak za velike koštane defekte. Implantacija koštanih nadomjestaka predstavlja alternativu koštanoj transplantaciji (29,30). Postoje dvije glavne skupine koštanih nadomjestaka, a to su sintetski preparati s bioaktivnim komponentama ili bez njih. Na osnovi istraživanja donesen je zaključak da hijaluronska kiselina obogaćuje biološka svojstva sintetskih preparata za koštanu augmentaciju (24).

Hijaluronska kiselina je ključna komponenta ECM-a i kao takva može modulirati stanično ponašanje i funkciju putem različitih signalnih putova vodeći do bržeg stvaranja kosti. Preparati na bazi hijaluronske kiseline u koštanoj regeneraciji mogu se nalaziti u krutom i koloidnom obliku (31).

### **2.4.2.1 Kruti preparati na bazi hijaluronske kiseline**

Kruti preparati na bazi hijaluronske kiseline mogu sadržavati bioaktivne komponente, a mogu se nalaziti i samostalno. Ti preparati mogu poslužiti kao „kostur“ ili kalus u obnovi željenog volumena kosti. Oni predstavljaju kombinacije različitih materijala (organske i anorganske komponente) s hijaluronskom kiselinom. Svaki od tih materijala posjeduje prednosti i mane (31). Hidroksiapatit ili  $\beta$ -TCP su osteokonduktivni materijali i često se koriste u terapiji tvrdih tkiva. Korišteni su da povezuju i koncentriraju citokine i na taj način potiču osteoindukciju, ali njihova lomljivosti i nesigurna stopa razgradnje ograničava ih (32). Bioaktivno staklo, koje posjeduje iznimnu osteokonduktivnost i potencijal za poticanje osteogeneze, zbog svoje relativne krutosti i lomljivosti, rezultira nemogućnošću oblikovanja (33).

Hijaluronska kiselina, kao prirodni polimer, igra važnu ulogu u modifikaciji preparata i na taj način uklanja navedene nedostatke. Brojne studije pokazale su da anorganske komponente (hidroksiapatit, TCP) i hijaluronska kiselina inkorporirane u preparat doprinose poboljšanju njegovih osteoinduktivnih i osteokonduktivnih svojstva. Hijaluronska kiselina modificira

morfoloiju preparata i olakšava njegovo oblikovanje, a anorganska komponenta povećava mineralizaciju i osigurava grublju površinu za staničnu adheziju (31).

Kruti preparati na bazi hijaluronske kiseline koji sadržavaju bioaktivne komponente biološki su povoljniji za manipulaciju proliferacijom i diferencijacijom putem citokina.

Iako postoje brojna istraživanja koja ukazuju na osteogenu ulogu hijaluronske kiseline u tim preparatima, pouzdani zaključci o tome u kojoj mjeri ona doprinosi osteogenezi zahtijevaju dodatna istraživanja (31).

#### **2.4.2.2 Koloidi na bazi hijaluronske kiseline**

Hidrogel je koloidni gel u kojem je voda disperzivno sredstvo. Propustan je za kisik, hranjive tvari i metabolite. Koristi se kao materijal za punjenje i materijal za brtvljenje defekata (34). Koloidni preparat na bazi hijaluronske kiseline, hondroitin-sulfata i dermatan-sulfata s dodatkom heparina visoke molekularne mase pokazuje osteogeno svojstvo, *in vivo*. Taj preparat, također, pokazuje zaštitni učinak prema lokalnim faktorima rasta (35).

Jedna studija pokazala je da dodatak različite količine hijaluronske kiseline u koloidnim preparatima utječe na svojstva preparata.

Koloidi na bazi hijaluronske kiseline mogu se koristiti kao materijal u implantologiji za modifikaciju površine implantata i poboljšanje oseointegracije (36).

Smatra se da hijaluronska kiselina ima antiadhezivna i antimikrobna svojstva koja preveniraju bakterijsku infekciju na mjestu implantacije. Ta tvrdnja zahtijeva dodatna istraživanja (37).

Koloidni preparati na bazi hijaluronske kiseline mogu biti nosači bioaktivnih komponenata ili osteogenih stanica. Biološka aktivnost faktora rasta treba biti zaštićena od djelovanja bioloških katalizatora što je postignuto umreženom strukturom preparata, a biološke funkcije stanica, poput proliferacije i diferencijacije, moraju ostati sačuvane (31).

#### **2.4.3 Uloga hijaluronske kiseline u augmentaciji kosti**

Stimulacija neovaskularizacije, regulacija aktivnosti faktora diferencijacije, imunoregulacija, modulacija stanične funkcije neke su od uloga hijaluronske kiseline u augmentaciji kosti i u koštanom cijeljenju, tj. regeneraciji kosti.



U koštanoj transplantaciji često se koriste alotransplantati poput demineraliziranog koštanog matriksa (DBM). DBM je koštani nadomjesni materijal koji ima osteoinduktivna i osteokonduktivna svojstva. Kada je korišten takav transplantat, tijekom cijeljenja kosti ekspresija je vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i vrijednost mikrovaskularne gustoće (MVD) niska u usporedbi s upotrebom autologne kosti u augmentaciji (28).

Istraživanje Rainesa i sur. (2011), na štakorima, dokazalo je da hijaluronska kiselina korištena kao nosač demineraliziranog koštanog matriksa stimulira stvaranje novih krvnih žila tijekom koštanog cijeljenja, nakon augmentacije.

To je vrlo važno jer preživljenje koštanog transplantata ovisi o brzom urastanju krvnih žila iz okolnog tkiva odnosno ovisi o vaskularizaciji. Razvoj vaskularizacije važan je tijekom cijeljenja koštane rane i koštane regeneracije jer omogućuje migraciju osteoprogenitornih stanica na mjesto cijeljenja te osigurava opskrbu kisikom i hranjivim tvarima (28).

Hijaluronska kiselina također ima ulogu u regulaciji aktivnosti faktora diferencijacije BMP-2. BMP-2, član TGF- $\beta$  superobitelji, osteoinduktivni je čimbenik koji stimulira mezenhimalne stanice da se diferenciraju u stanice koje stvaraju kost. On regulira funkciju stanica uključenih u stvaranje kosti i hrskavice.

Jedna je studija izložila mehanizam djelovanja hijaluronske kiseline u regulaciji aktivnosti BMP-a. Smad signalni put, koji je ključan u djelovanju BMP-a, značajno je poboljšán hijaluronskom kiselinom. Smad proteini su obitelj strukturno sličnih proteina koji su glavni pretvarači signala za receptore superobitelji TGF- $\beta$  (38).

Hijaluronska kiselina ima važnu ulogu u stvaranju kosti tijekom cijeljenja koštane rane, no nije ustvrđeno na koji način hijaluronska kiselina djeluje na osteogene stanice, indirektno ili direktno. Dokazano je da hijaluronska kiselina visoke molekularne mase ima mali utjecaj na stvaranje kosti *in vitro*, već se smatra da ona zahvaljujući svojim fizikalno-kemijskim svojstvima, zadržava lokalno otpuštene faktore rasta u području rane. Ti faktori rasta imaju snažan utjecaj na stvaranje kosti, *in vivo* i *in vitro*, tako što stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju osteogenih stanica (39).

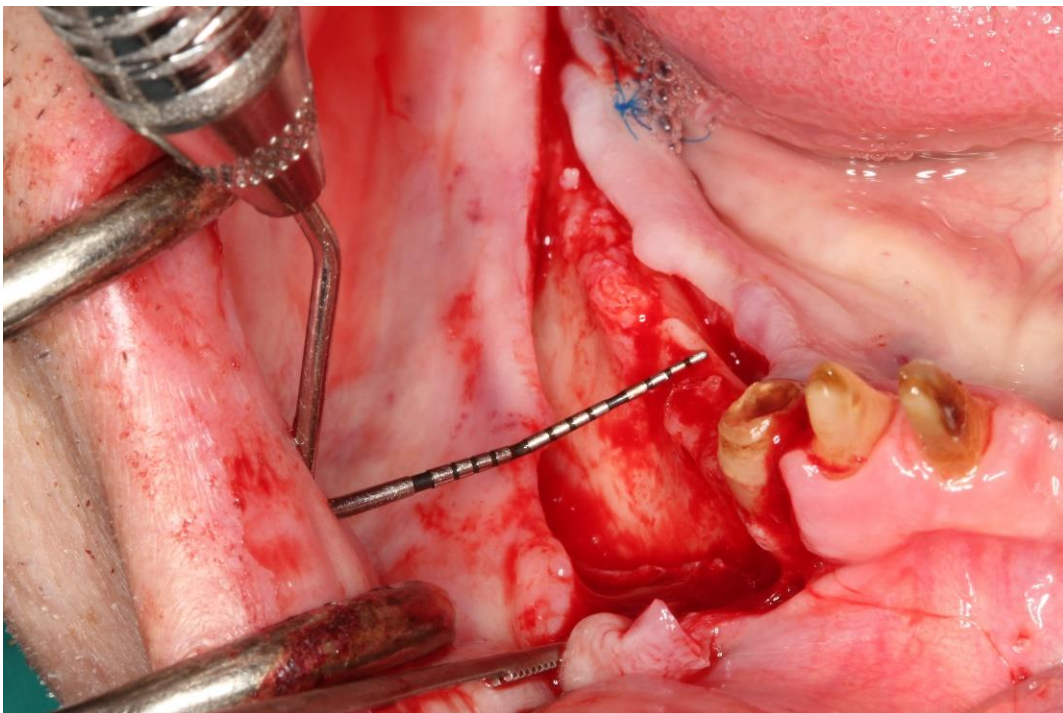
#### 2.4.4 Klinička primjena

Koštana augmentacija primjenjuje se u prezervaciji alveole, povećanju grebena u horizontalnoj ili vertikalnoj dimenziji i u podizanju maksilarnog sinusa.

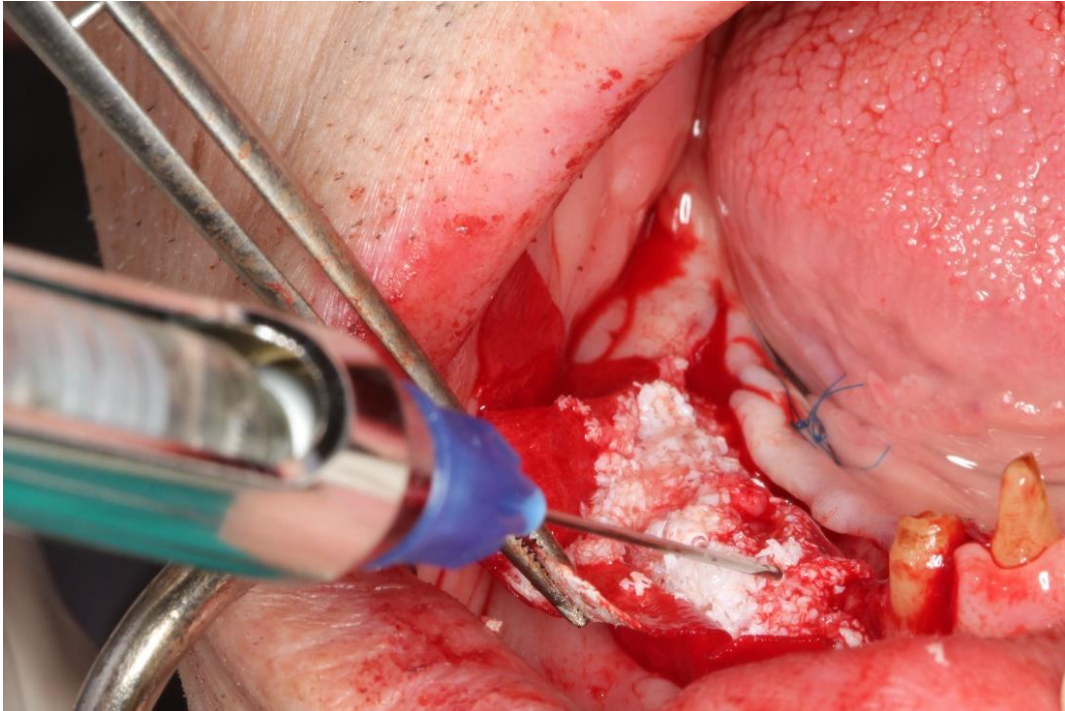
Prezervacija alveole je zahvat punjenja ekstrakcijske alveole koštanim nadomjesnim materijalima, neposredno nakon ekstrakcije zuba. Cilj zahvata jest održavanje volumena tvrdih tkiva i zaustavljanje odnosno smanjenje resorpcije kosti nakon gubitka zubi (6).

Istraživanje Elkarargya (2013), na zečevima, dokazalo je da hijaluronska kiselina u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima, u prezervaciji alveola, ima veći učinak u osteokondukciji od koštanog nadomjesnog materijala bez hijaluronske kiseline (40).

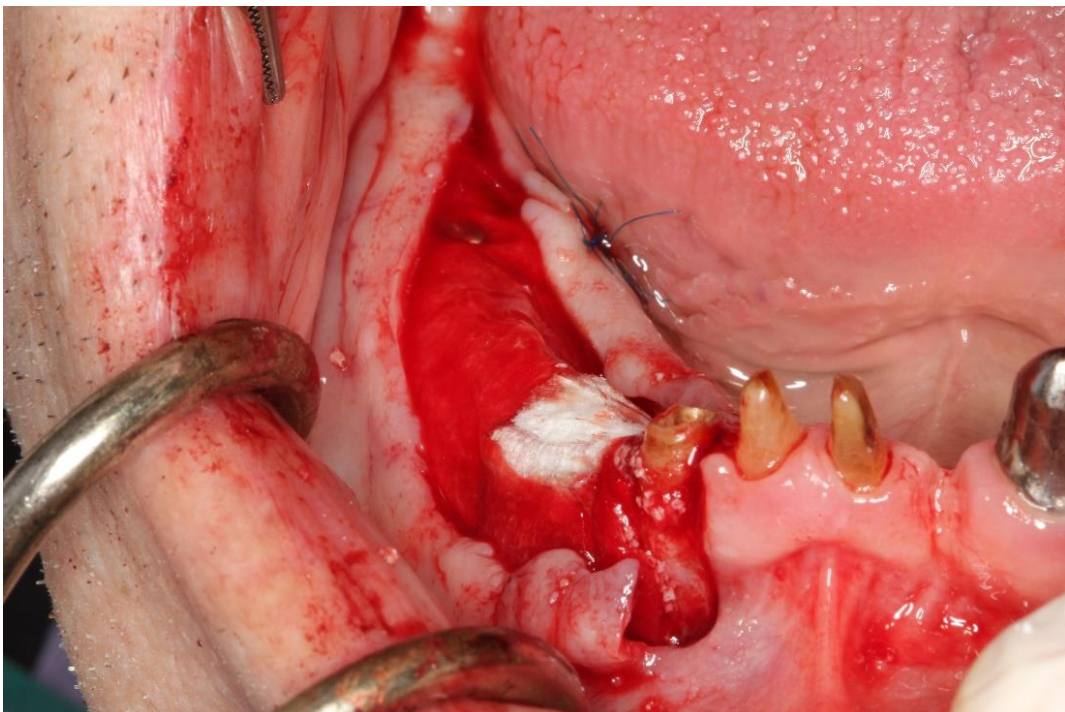
Povećanje grebena u horizontalnoj i vertikalnoj dimenziji čest je augmentativni zahvat koji se radi s ciljem dobivanja širine i visine grebena prikladne za ugradnju implantata. Hijaluronska kiselina u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima ima pozitivan učinak na koštanu augmentaciju (6). Kliničku primjenu hijaluronske kiseline u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima, u augmentativnom zahvatu povećanja grebena, možemo vidjeti na slikama 1 i 2, a postoperativno stanje na slici 3.



Slika 1. Preoperativno stanje. Preuzeto s dopuštenjem autora: izv. prof. dr. sc. Darko Božić



Slika 2. Aplikacija hijaluronske kiseline. Preuzeto s dopuštanjem autora: izv. prof. dr. sc. Darko Božić



Slika 3. Postoperativno stanje. Preuzeto s dopuštanjem autora: izv. prof. dr. sc. Darko Božić

Augmentacija sinusa operativni je zahvat kojim se podiže i povećava koštani volumen u stražnjoj regiji maksile kako bi se ostvarili uvjeti za ugradnju dentalnih implantata (41).

Stillerovo istraživanje (2014) dokazalo je da hijaluronska kiselina u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima, u zahvatu augmentacije sinusa, daje bolje rezultate od upotrebe koštanih nadomjesnih materijala bez hijaluronske kiseline. Veća količina zrelog koštanog tkiva pronađena je u skupini koja je tretirana hijaluronskom kiselinom (42).



Hijaluronska je kiselina korištena u brojnim regenerativnim zahvatima u medicini zbog svoje biokompatibilnosti, biorazgradivosti i netoksičnosti. Dokazani su pozitivni učinci hijaluronske kiseline u terapijskim zahvatima na mekim tkivima parodonta (7,8). Uloge hijaluronske kiseline u koštanoj augmentaciji te u koštanom cijeljenju, tj. regeneraciji jesu stimulacija neovaskularizacije, regulacija aktivnosti faktora diferencijacije, imunoregulacija te modulacija stanične funkcije. Studije na životinjama potvrđuju navedenu tvrdnju.

Istraživanje Rainesa i sur. (2011), na štakorima, dokazalo je da hijaluronska kiselina korištena kao nosač demineraliziranog koštanog matriksa stimulira stvaranje novih krvnih žila tijekom koštanog cijeljenja, nakon augmentacije. To je vrlo važno jer preživljenje koštanog transplantata ovisi o brzom urastanju krvnih žila iz okolnog tkiva odnosno ovisi o vaskularizaciji. Novonastala vaskularizacija smatra se odgovornom za pojačanu osteogenezu i ubrzan proces cijeljenja goljenične kosti štakora nakon ablacije koštane srži (28).

Istraživanje Sasakiya i sur. (1995), na štakorima, pokazalo je da hijaluronska kiselina visoke molekularne mase aplicirana u koštane šupljine, nakon perforiranja bedrene kosti, ima drukčije rezultate od perforacija u koje nije aplicirana hijaluronska kiselina. U koštane šupljine u kojima se nalazila hijaluronska kiselina, nova koštana struktura vidjela se četvrti dan od aplikacije odnosno perforacije. Kontrolna skupina, u kojoj nije aplicirana hijaluronska kiselina, pokazivala je novu koštanu strukturu tek tjedana dana nakon perforacije. Takvi rezultati istraživanja ukazuju da hijaluronska kiselina visoke molekularne mase u stanju je ubrzati stvaranje koštanog tkiva putem diferencijacije mezenhimalnih stanica u koštanoj rani. Nije ustvrđeno na koji način hijaluronska kiselina djeluje na osteogene stanice, indirektno ili direktno. Moguće je da ona, zahvaljujući svojim fizikalno-kemijskim svojstvima, zadržava lokalno otpuštene faktore rasta u području rane. Faktori rasta su prirodni peptidi odgovorni za rast i diobu stanica tkiva. Oni imaju snažan utjecaj na stvaranje kosti, *in vivo* i *in vitro*, tako što stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju osteogenih stanica.

Hijaluronska kiselina korištena samostalno nema dokazan značajan učinak na stvaranje kosti, ali u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima, osteoprogenitornim stanicama ili faktorima rasta daje obećavajuće rezultate. Brojne studije pokazale su značajan rezultat u stvaranju kosti kada je hijaluronska kiselina aplicirana u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima (apsorbirajuća kolagena spužva, DBM, sintetska kost) (39).

Štoviše, istraživanje Atilgana i sur. (2013) pokazalo je da kombinacija demineraliziranog koštanog matriksa, trikalcij-fosfata i hijaluronske kiseline u usporedbi s kombinacijom demineraliziranog koštanog matriksa i trikalcij fosfata bez hijaluronske kiseline ima lošije rezultate. Kombinacija bez hijaluronske kiseline pospješila je veću formaciju kosti (43).

U kliničkom radu preporučena je upotreba hijaluronske kiseline u kombinaciji s drugim regenerativnim materijalima, a ne njezina samostalna primjena (31).

Augmentacija koštane strukture primjenjuje se u prezervaciji alveole, povećanju grebena u horizontalnoj ili vertikalnoj dimenziji i u podizanju maksilarnog sinusa. U augmentativnim zahvatima hijaluronska kiselina se primjenjuje u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima (6).

Istraživanje Elkarargya (2013), na zečevima, dokazalo je da hijaluronska kiselina u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima, u prezervaciji alveola, ima veći učinak u osteokondukciji od koštanog nadomjesnog materijala bez hijaluronske kiseline. Svim zečevima je ekstrahirano donji lijevi sjekutić. Bili su podijeljeni u 3 skupine, od kojih su dvije bile tretirane s hidroksiapatitom i trikalcij-fosfatom (s hijaluronskom kiselinom i bez nje), a kontrolna grupa nije bila tretirana. Prva evaluacija rezultata rađena je nakon četiri, a druga nakon osam tjedana. Rezultati su pokazivali osjetnu razliku u količini novostvorene kosti nakon osam tjedana cijeljenja. Skupine tretirane s koštanim nadomjesnim materijalima pokazivale su vrijednost novostvorene kosti od 78 % (s hijaluronskom kiselinom) i 68 % (bez hijaluronske kiseline), a alveole koje nisu bile tretirane pokazivale su vrijednost novostvorene kosti od 63 % (40).

Stillerovo istraživanje (2014) dokazalo je da hijaluronska kiselina u kombinaciji s koštanim nadomjesnim materijalima, u zahvatu augmentacije sinusa, daje bolje rezultate od upotrebe koštanih nadomjesnih materijala bez hijaluronske kiseline. Bilateralna elevacija sinusa rađena je kod sedam pacijenata. Testnu skupinu činili su pacijenti tretirani s trikalcij-fosfatom i hijaluronskom kiselinom, a kontrolnu skupinu činili su pacijenti tretirani samo trikalcij-fosfatom. Procjena kvalitete novostvorene kosti rađena je histološki. Rezultati su bili pozitivni u korist hijaluronske kiseline, veća količina zrelog koštanog tkiva pronađena je u testnoj skupini koja je bila tretirana kombinacijom nadomjesnog materijala i hijaluronske kiseline (42).

Hijaluronska kiselina pokazala se učinkovitom u terapiji intrakoštanih defekata kada se koristi s koštanim nadomjesnim materijalom. Ballini i sur. (2009) izložili su da autotransplantat u kombinaciji s esterificiranom hijaluronskom kiselinom niske molekularne mase ima mogućnost bržeg stvaranja novog koštanog tkiva u koštanim defektima (21).





Regenerativna sposobnost kosti omogućuje cijeljenje malih koštanih defekata tako da novostvorena kost bude istovjetna staroj. U terapiji velikih koštanih defekata, koji mogu nastati u fiziološkim i patološkim uvjetima, regeneracija koštanog tkiva ne može nadoknaditi kompletan volumen izgubljene kosti (1,2,3). Kod takvih defekata potrebno je nadograditi koštano tkivo koštanim nadomjesnim materijalima. U koštanoj augmentaciji mogu se koristiti autotransplantati, alotransplantati, ksenotransplantati i aloplastični materijali (5). Svaki od tih materijala ima brojne mane koje ih ograničavaju u njihovoj primjeni pa se kontinuirano radi na razvoju biomaterijala koji će odstraniti mane i time poboljšati koštanu augmentaciju. Hijaluronska kiselina je biomaterijal koji poboljšava koštanu augmentaciju na različite načine (stimulacija neovaskularizacije, povećanje aktivnosti faktora diferencijacije, imunoregulacija itd.). Istraživanja rađena *in vitro*, *in vivo* i kliničke studije donose zaključak da hijaluronska kiselina ne inducira osteogenezu korištena bez regenerativnih materijala, ali aplicirana u kombinaciji s nadomjesnim materijalima, faktorima rasta ili osteoprogenitornim stanicama podupire stvaranje koštanog tkiva (31). Iako pruža zadovoljavajuće rezultate u augmentativnim zahvatima, to područje zahtijeva dodatna istraživanja.



1. Đudarić L, Zoričić Cvek S, Cvijanović O, Fužinac-Smojver A, Čelić T, Martinović D. Osnove biologije koštanog tkiva. *Medicina Fluminensis*. 2014;50(1):21-38.
2. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem*. 1994;55:287-99.
3. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10:96-101.
4. Allen EP, Gainza CS, Farthing GG, Newbold DA. Improved technique for localized ridge augmentation. A report of 21 cases. *J Periodontol*. 1985;56:195-9.
5. Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 1. izd. Zagreb: Nakladni Zavod Globus; 2004. 1044 p.
6. McAllister B S, Haghghat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol*. 2007;78(3):377-96.
7. Acarturk TO, Hollinger JO. Commercially available demineralized bone matrix compositions to regenerate calvarial critical-sized bone defects. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:862-73.
8. Kohles SS, Vernino AR, Clagett JA, Yang JC, Severson S, Holt RA. A morphometric evaluation of allograft matrix combinations in the treatment of osseous defects in a baboon model. *Calcif Tissue Int*. 2000;67:156-62.
9. Shin SY, Rios HF, Giannobile WV, Oh TJ. Periodontal regeneration: current therapies: Current Therapies. In: Vishwakarma J, Sharpe P, Songtao S, Ramalingam M, editors. *Stem cell biology and tissue engineering in dental sciences*. London: Elsevier Inc. 2015:459-69.
10. Tinti C, Parma Benfenati S, Polizzi G. Vertical ridge augmentation: What is the limit? *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1996;16:220-9
11. Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, Lee D. Role of bone substitutes. *Clin orthop*. 1996;Mar(324):55-65.
12. Oda T, Sawaki Y, Ueda M. Experimental alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis using a simple device that permits secondary implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15:95-102.
13. Gaggl A, Schultes G, Karcher H. Vertical alveolar ridge distraction with prosthetic treatable distractors: A clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15:701-10.
14. Knudson CB, Knudson W. Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. *FASEB J*. 1993;7:1233-41.

15. Falcone SJ, Palmeri DM, Berg RA. Rheological and cohesive properties of hyaluronic acid. *J Biomed Mater Res A*. 2006;76(4):721-8.
16. Fakhari A, Berklund C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater*. 2013;9(7):7081-92.
17. Zhao N, Wang X, Qin L, Zhai M, Yuan J, Chen J, Li D. Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry. *J Biomed Mater Res A*. 2016;104(6):1560-9.
18. Xu Y, Hofling K, Fimmers R. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2004;75:1114-8.
19. Guarda-Nardini L, Cadorini C, Frizziero A, Ferronato G, Manfredini D. Comparison of 2 hyaluronic acid drugs for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(11):2522-30.
20. Nolan A, Baillie C, Badminton J. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2006;35:461-5.
21. Ballini A, Cantore S, Capodiffero S. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci*. 2009;6:65-71.
22. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:131-9.
23. Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, Lin T, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016;86:119-30.
24. Ho-Shui-Ling A, Bolander J, Rustom LE, Johnson AW, Luyten FP, Picart C. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. *Biomaterials*. 2018;180:143-62.
25. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:133.
26. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post – natal developmental process: Molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem*. 2003;88:873-84.
27. Martino MM, Briquez PS, Maruyama K, Hubell JA. Extracellular matrix inspired growth factor delivery system for bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;94:41-52.

28. Raines LA, Sunwoo M, Gertzman AA, Thacker K, Guldberg RE, Schwartz Z, Boyan BD. Hyaluronic acid stimulates neovascularization during the regeneration of bone marrow after ablation. *J Biomed Mater Res A*. 2011;96A(3):575-83.
29. Turnbull G, Clarke J, Picard F, Riches P, Jia L, Han F., Li B, Shu W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue regeneration. *Bioact Mater*. 2017;3:278-314.
30. Roseti L, Parisi V, Petretta M, Cavallo C, Desando G, Bartolotti I, Grigolo B. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. *Mater Sci Eng C*. 2017;78:1246-62.
31. Peisong Z, Xiaoxing P, Baoquan L, Yiping L, Hongchen S, Xiangwei L. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. *Int J Biol Macromol*. 2019:1-16.
32. Preethi Soundarya S, Haritha Menon A, Viji Chandran S, Selvamurugan N. Bone tissue engineering: Scaffold preparation using chitosan and other biomaterials with different design i fabrication technique. In *J Biol Macromol*. 2018;119:1228-39.
33. Manferdini C, Guarino V, Zini N, Grazia M, Ferrari A, Grassi F, Gabusi E, Squarzone S, Facchini A, Ambrosio L, Lisignoli G. Mineralization behavior with mesenchymal stromal cells in a biomimetic hyaluronic acid-based scaffold. *Biomaterials*. 2010;31:3986-96.
34. Science M, York N, Nw A. Designing cell compatible hydrogels. *Science*. 2012;336:1124-8.
35. Zanchetta P, Lagarde N, Uguen A, Marcorolles P. Mixture of hyaluronic acid, chondroitin 6 sulphate and dermatan sulphate used to completely regenerate bone in rat critical size defect model. *J Craniomaxillofacial Surg*. 2012;40:783-7.
36. Ao H, Zong J, Nie Y, Zheng X. An in vivo study on the effect of coating stability on osseointegration performance of collagen/hyaluronic acid multilayer modified titanium implants. *Bioact Mater*. 2018;3:97-101.
37. Cloutier M, Mantovani D, Rosei F. Antibacterial coatings: challenges, perspectives, and opportunities. *Trends Biotechnol*. 2015;33:637-52
38. Kawano M, Ariyoshi W, Iwanaga K, Okinaga T, Habu M, Yoshioka I, Tominaga Kazuhiro, Nishihara T. Mechanism involved in enhancement of osteoblast differentiation by hyaluronic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;405:575-80.
39. Sasaki T, Watanabe C. Stimulation of Osteoinduction in Bone Wound Healing by High-Molecular Hyaluronic Acid. *Bone*. 1995;16(1):9-15.

40. Elkarargy A. Alveolar Sockets Preservation Using Hydroxyapatite/Beta tricalcium Phosphate with Hyaluronic Acid (Histomorphometric study). *J Am Sci.* 2013;9(1):556-63.
41. Jensen OT. *The sinus bone graft.* 2nd ed. Chicago; Quintessence Pub: 1999. 384 p.
42. Stiller M, Kluk E, Bohner M, Lopez-Heredia MA, Müller-Mai C, Knabe C. Performance of  $\beta$ -tricalcium phosphate granules and putty, bone grafting materials after bilateral sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials.* 2013:1-10.
43. Atilgan HI, Demirel K, Kankaya Y, Oktay M, Sahiner C, Korkmaz M, Koca G, Kocer U, Kankaya D. Scintigraphic and histopathologic evaluation of combines bone grafts. *J Craniofac Surg.* 2013;24(6):1902-7.





Lucija Herceg rođena je 12. rujna 1995. godine u Koprivnici. Odrasla je u Križevcima gdje je završila OŠ Vladimira Nazora i Gimnaziju Ivana Zakmardija Dijankovečkoga s odličnim uspjehom. Godine 2014. upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studiranja pohađala je radionice projekta Zubić. Nazočila je na parodontološkom kongresu, 7. Hrvatski parodontološki dani, u Puli 2019. godine. Radi kao dentalna asistentica u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.