

Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju

Kandić, Ivona

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:031687>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Ivona Kandić

MODULACIJA ODGOVORA DOMAĆINA NA PARODONTNU INFEKCIJU

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na: Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Puhar, Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Blaženka Bračun, prof. hrvatskoga jezika i književnosti i grčkoga
jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Maja Burmas Barović, mag. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 32 stranice

0 tablica

1 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autorice diplomskog rada. Autorica je odgovorna 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 svom mentoru doc.dr.sc. Ivanu Puharu na ljubaznosti, stručnosti i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svim nastavnicima Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na uloženom trudu i prenesenom znanju.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima na ljubavi, podršci i požrtvornosti kojima su mi omogućili ugodno i kvalitetno školovanje.

Veliko hvala svim mojim prijateljima koji su mi bili podrška u najtežim trenucima.

Hvala i svim mojim kolegama koji su proteklih 6 godina studiranja učinili nezaboravnim periodom u životu.

Hvala Tebi bez kojeg ništa od ovog ne bi bilo moguće.

MODULACIJA ODGOVORA DOMAĆINA NA PARODONTNU INFEKCIJU

Sažetak

Pojam modulacija odgovora domaćina označava promjenu funkcije ili odgovora organizma na kemijski ili fizikalni podražaj. Upala je fiziološki odgovor na ozljedu ili traumu kojim domaćin nastoji ukloniti mikroorganizme iz inficiranog tkiva da bi se stvorili povoljni uvjeti za cijeljenje i povrat funkcije tkiva. Produljen ili prekomjeren upalni odgovor domaćina oštećuje tkivo te naposljetku rezultira pojavom bolesti. Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju je pomoćna (adjuvantna) metoda parodontološke terapije. Terapijom se ne blokiraju normalni mehanizmi obrane domaćina, već se ublažava prekomjeren upalni odgovor, čime se uspostavljaju povoljni uvjeti za cijeljenje rane i postizanje parodontnog zdravlja. Svrha je uspostaviti zdravu ravnotežu između proupalnih, destruktivnih čimbenika i protuupalnih, zaštitinih mehanizama. Doksiciklin se u subantimikrobnoj dozi od 20 mg pokazao kao učinkovita adjuvantna metoda liječenja parodontitisa koja u kombinaciji s nekirurškom terapijom dovodi do statistički značajnog dobitka pričvrstka i smanjenja dubine sondiranja. Periostat® je jedini komercijalno dostupan preparat 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*). Potrebno je provesti daljnja laboratorijska i klinička istraživanja kako bi se dokazala korist upotrebe ostalih potencijalno modulirajućih agensa u kliničkoj praksi. Razvojem novih modulirajućih agensa omogućit će se upotreba dodatnih sredstava kojima se postiže poboljšani i predvidljiv odgovor domaćina na nekiruršku i kiruršku terapiju parodontitisa.

Ključne riječi: parodontitis, odgovor domaćina; upala; modulirajući agensi

HOST MODULATION THERAPY

Summary

The term host modulation is the alteration of function or status of organism in response to a stimulus or an altered chemical or physical environment. Inflammation is a physiological response to trauma or injury by which the host seeks to remove microorganisms from infected tissues to create favourable condition for tissue healing and restoration of tissue function. Prolonged or excessive inflammatory response of the host damages the tissue and eventually results in the appearance of the disease. Host modulation (with chemotherapeutic agents or drugs) is an adjunctive therapeutic option for the management of periodontal disease. The therapy doesn't block normal defence mechanisms of the host, but alleviates the excessive inflammatory response to enhance the opportunities for wound healing and periodontal stability. The purpose of host modulation therapy is to restore a healthy balance between pro-inflammatory or destructive mediators and anti-inflammatory or protective mechanisms. Doxycycline at a sub-antimicrobial dose of 20 mg has been indicated as an effective adjunctive method of treating periodontitis which in combination with non-surgical therapy leads to a statistically significant attachment gain and a reduction in probing depth. Periostat® is the only commercially available host modulation agent for the treatment of periodontitis that is administered systemically and is approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and American Dental Association (ADA). Further laboratory and clinical research is needed to demonstrate the benefit of using other potentially modulating agents in clinical practice. The development of new host modulating agents will enable the use of additional agents that achieve an improved and predictable host response to non-surgical and surgical therapy of periodontitis.

Keywords: periodontitis; host response; inflammation; host modulation agents

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. MODULACIJA ODGOVORA DOMAĆINA NA PARODONTNU INFEKCIJU	3
2.1. Patogeneza parodontitisa	4
2.2. Osjetljiv domaćin	6
2.3. Modulirajući agensi	8
2.3.1. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)	9
2.3.2. Bisfosfonati	10
2.3.3. Tetraciklini	11
2.3.4. Proteini caklinskog matriksa	13
2.3.5. Autologni krvni preparati	14
2.3.6. Morfogenetski koštani proteini	16
2.3.7. Resolvini	17
3. RASPRAVA	18
4. ZAKLJUČAK	21
5. LITERATURA	23
6. ŽIVOTOPIS	31

Popis skraćenica

HMT (eng. *Host modulation therapy*) - modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju

LPS – lipopolisaharidi

M – monociti / makrofazi

CRP – C - reaktivni protein

Th – pomagački T limfociti

IL – interleukin

TNF- α – tumor nekrotizirajući faktor α

TNF- β – tumor nekrotizirajući faktor β

TGF - β 1 – transformirajući faktor rasta β 1

IL-1 Ra – antagonist receptora interleukina-1

MMP – matriksne metaloproteinaze

AGE (eng. *advanced glycation end products*) – napredni završni proizvodi glikacije

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

COX 1 – ciklooksigenaza- 1

COX 2 – ciklooksigenaza- 2

PGE2 – prostaglandin E2

VEGF (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*) - vaskularni endotelni faktor rasta

FDA (eng. *U.S. Food and Drug Administration*) – agencija za hranu i lijekove

ADA (eng. *American Dental Association*) – Američko stomatološko udruženje

CMT (eng. *Chemically Modified Tetracyclines*) - kemijski modificirani tetraciklini

EMD (eng. *enamel matrix proteins derivatives*) – derivati proteina caklinskog matriksa

PRF (eng. *Platelet Rich Fibrin*) – trombocitima obogaćen fibrin

PRP (eng. *Platelet Rich Plasma*) – trombocitima obogaćena plazma

PRGF (eng. *Plasma Rich in Growth Factors*) – plazma obogaćena faktorima rasta

ACS – autologni kondicionirani serum

BMP (eng. *bone morphogenetic proteins*) – morfogenetski koštani proteini

rhBMP-7 – rekombinantni humani morfogenetski koštani protein 7

rhBMP-2– rekombinantni humani morfogenetski koštani protein 2

RvE1 - resolvins E1

Parodontitis je kronična multifaktorska upalna bolest povezana s disbiotskim biofilmom 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, težinu 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). Pojam modulacija odgovora domaćina označava promjenu funkcije ili odgovora organizma na kemijski ili fizikalni podražaj. Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju (eng. *Host modulation therapy*; HMT) pomoćna je (adjuvantna) metoda parodontološke terapije. Terapijom se ne blokiraju normalni mehanizmi obrane domaćina, već se ublažava prekomjeran upalni 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 modulatori koriste u svrhu povećanja razine protuupalnih čimbenika domaćina (2).

Svrha ovog rada je opisati modulaciju odgovora domaćina s parodontnom bolesti te prikazati rezultate istraživanja različitih modulatora u kontekstu adjuvantne parodontološke terapije.

2. MODULACIJA ODGOVORA DOMAĆINA NA PARODONTNU INFEKCIJU

2.1. Patogeneza parodontitisa

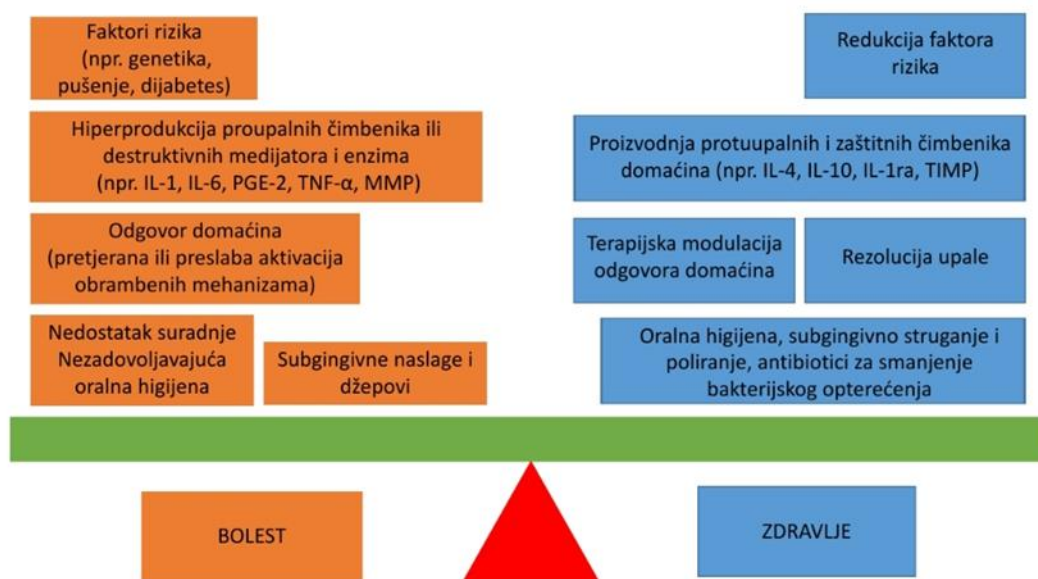
Tijekom prošlih dvaju desetljeća utvrđeno je da parodontitis nastaje kao rezultat interakcije između obrambenih mehanizama domaćina i mikroorganizama plaka, od kojih su najznačajniji: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola* (5). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* povezivala se s agresivnim oblicima parodontitisa. Danas je poznato da su mnogi pojedinci nosioci spomenutih mikroorganizama te da pritom nemaju znakove i simptome parodontitisa (6). Upala je fiziološki odgovor na ozljedu ili traumu kojim domaćin nastoji ukloniti mikroorganizme iz inficiranog tkiva da bi se stvorili povoljni uvjeti za cijeljenje i povrat funkcije tkiva. Produljen ili prekomjeren upalni odgovor domaćina oštećuje tkivo te naposljetku rezultira pojavom bolesti. Takvo stanje nalazimo kod parodontitisa, pri čemu bakterije subgingivnog plaka započinju i održavaju kronični upalni odgovor koji je odgovoran za progresiju i težinu bolesti (7). Nakon akumulacije subgingivnog plaka, bakterije svojim faktorima virulencije, poput lipopolisaharida (LPS), mikrobnih peptida i bakterijskih antigena stimuliraju stanice epitelnog i vezivnog tkiva gingive na proizvodnju upalnih čimbenika, pri čemu nastaje upalni odgovor tkiva. Dolazi do vazodilatacije gingivalnih krvnih žila koje postaju propusne za tekućinu i obrambene stanice (2). Nespecifična imunost stvara vrlo potentnu prvu liniju obrane. Ona je filogenetski stara, brzo nastupa i djeluje putem mehanizama fagocitoze (proždiranje/ubijanje mikroorganizama) i akutne upale. Stanični se dio nespecifičnog imunološkog sustava sastoji od fagocita: neutrofilnih granulocita, monocita/makrofaga (M) i prirodnoubilačkih stanica. Topljive izvršne molekule su komplement i proteini akutne faze („C-reaktivni protein“, CRP), koji se velikim dijelom stvaraju u jetri. Razvojno mlađa, specifična imunost odgovorna je za preciznu regulaciju obrane. Limfociti su ključne stanice imunološkog sustava, oni nadziru različite imunološke odgovore. Razlikuju se dvije glavne skupine: T limfociti i B limfociti. Stvaranje druge linije obrane zahtijeva vrijeme. Međutim, specifična imunost posjeduje sposobnost pamćenja. T limfociti odgovorni su za stanično posredovanu imunost. Citotoksični T limfociti odstranjuju stare i bolesne vlastite stanice, a pomagački T limfociti podskupine Th1 i Th2 izlučuju različite skupine citokina i tako programiraju različite putove imunološke reakcije. B limfociti, odnosno plazma stanice, odgovorni su za humoralnu imunost. B limfociti se u dodiru s antigenom i aktivacijom posredovanom limfocitima Th diferenciraju u plazma stanice koje izlučuju antitijela. Upalna se reakcija precizno regulira glasničkim molekulama. Među njih se ubraja, primjerice, bradikinin, no prije svega proinflammatorni citokini, prostaglandini te mnoge druge komponente prve linije obrane. Citokini su hormonima slični, niskomolekulski peptidi ili glikopeptidi. Oni reguliraju sva važna

zbivanja, poput staničnog umnožavanja, rasta, aktivacije, upale, imunosti i reparacije. U obitelji citokina ubrajaju se: interleukini (IL), faktori tumorske nekroze α (TNF- α) i β (TNF- β), interferoni, faktori stimulacije kolonija te faktori rasta. S ostalim čimbenicima citokini stvaraju veliku mrežu, koja je odgovorna za normalnu tkivnu homeostazu i za svaki oblik imunološkog odgovora. Kod upalne reakcije, dijela prirodne imunosti, proinflamatorni citokini (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) stoje nasuprot inhibirajućim „imunoregulirajućim“ citokinima (IL-1 Ra, IL-10, TGF- β) (3). Kod stanja parodontnog zdravlja protuupalni, inhibirajući čimbenici ograničavaju oštećenje tkiva. Ukoliko postoji odgovarajuća razina spomenutih čimbenika, pojedinac će biti otporan na pojavu bolesti. Ukoliko dođe do neravnoteže u korist proupalnih čimbenika, doći će do oštećenja tkiva, a pojedinac će biti podložan parodontitisu (2). Gubitak kosti i pričvrstka kao glavne manifestacije parodontitisa, većinom su uzrokovane proizvodnjom destruktivnih kolagenolitičkih enzima (npr. matriksnih metaloproteinaza MMP) i proupalnih čimbenika tijekom upalnog odgovora (8). Paradoksalno, upalni odgovor, koji je u prvom redu zaštitni mehanizam, odgovoran je za oštećenje mekih i tvrdih parodontnih tkiva. Formiranje parodontnog džepa nastaje kada je spojni epitel oštećen i uspostavljen na apikalnijoj razini. Bakterije plaka migriraju apikalno duž površine korijena gdje fiziološki uvjeti u dubini džepa pogoduju razvoju gram- negativnih anaerobnih bakterija. Bakterijski produkti nastavljaju stimulirati domaćinov upalni odgovor, pri čemu se upala nastavlja širiti sve apikalnije uz resorpciju kosti i destrukciju parodontnog ligamenta. Terapijska je intervencija nužna kako bi se spriječile komplikacije bolesti i gubitak zubi (2).

2.2. Osjetljiv domaćin

Osjetljivost domaćina i podložnost parodontitisu individualna je i nastaje kao rezultat interakcije između oralnog biofilma, unutarnjih i vanjskih faktora koji utječu na imunološki sustav te gena domaćina (Slika 1) (9). Prijašnja uvjerenja o parodontitisu, kao bolesti koja nastaje isključivo djelovanjem patogenih mikroorganizama, nepotpuna su (10). Nijedan uzročnik nije sposoban samostalno uzrokovati patološke promjene, već su za pojavu bolesti potrebni brojni dodatni faktori (11). Geni određuju osjetljivost staničnih receptora na bakterijske vrste i reguliraju jačinu upalnog odgovora domaćina (9). Istraživanjem parova jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca dokazano je da parodontitis ima nasljednu komponentu (12). Interleukin-1 (IL-1) pozitivan genotip smatrao se važnim genetskim faktorom koji domaćina čini osjetljivim i podložnim parodontitisu, ali noviji dokazi osporavaju njegovu čvrstu povezanost s pojavom bolesti (13, 14). Tehnološki napredak na području genetike omogućio je otkrivanje novih gena odgovornih za pojavu parodontitisa. Cjelogenomske asocijacijske studije (eng. *Genome Wide Association Studies*) omogućuju analizu varijacija u ljudskom genomu (ukupnom genetskom materijalu organizma) i lociranje gena odgovornih za pojavu određene bolesti u populaciji, a zasada su locirana tri gena povezana s parodontitisom (15). Dokazano je da su isti geni povezani i s kardiovaskularnim bolestima, što potvrđuje povezanost upalnih mehanizama između tih dviju bolesti (16). Parodontitis je, međutim, kompleksna bolest i njegova se pojava ne može predvidjeti isključivo genetskim testiranjima. Genetska predispozicija ukazuje na povećanu sumnju za nastanak bolesti, ali ne znači da do razvoja bolesti neminovno dolazi. Nastanak i razvoj bolesti uvelike ovisi i o kumulativnom učinku okolišnih čimbenika te načina i stila života (17). Potpunijem razumijevanju interakcije gena i okolišnih faktora mogu pridonijeti buduća istraživanja na području epigenetike (9). Podizanjem svijesti o važnosti faktora domaćina, koji određuju individualne razlike u težini i progresiji bolesti među pojedincima, dolazimo do zaključka da bakterije plaka započinju i provociraju upalni odgovor domaćina dok se većina oštećenja parodontnih tkiva događa zbog upalnog odgovora domaćina. Upalni je odgovor određen genima, a mijenja se ovisno o faktorima rizika (18). Faktori rizika su one osobine prisutne kod pojedinca, a koje negativno utječu na imunološki upalni odgovor na plak (biofilm), što dovodi do pretjerane ili „hiper“ upale (19). Od faktora rizika, koji su dokazano povezani s parodontitisom, ističu se dijabetes, pušenje i psihosocijalni stres. Višak glukoze je toksičan i izravno inducira mitohondrijski stres i događanja u upalnim stanicama koje aktiviraju različite kaskade stvaranja upalnih čimbenika. Stvaranje naprednih završnih proizvoda glikacije (eng. *Advanced glycation end-products*;

AGE) može rezultirati vezanjem AGE-a na njegov receptor stanične površine, koji aktivira proupalnu signalnu kaskadu i posljedične proupalne događaje (20). Kao tipičan nalaz redovito postoje povećane razine upalnih čimbenika, kao što su citokini, interleukini (faktor nekroze tumora, IL-1, IL-6) i proteini akutne faze, kao što je CRP (21). Povezanost pušenja s parodontitisom razmjerna je količini i godinama konzumacije duhana (22). Pušenje mijenja sastav biofilma te potiče naseljavanje parodontnih patogena (23). Dokazi *in vitro* upućuju na smanjenu adheziju i agregaciju gingivnih i parodontnih fibroblasta te smanjenu proizvodnju i povećanu razgradnju kolagena kod pušača. Smanjen broj krvnih žila gingive kod pušača uzrokuje slabije krvarenje pri sondiranju, čime se maskiraju klinički znakovi upale. Pušenje utječe i na funkciju upalnih stanica, čime uzrokuje povećano razaranje i usporeno cijeljenje tkiva (24). Poznato je da je psihosocijalni stres povezan s mnogim zdravstvenim poremećajima, a postoje dokazi da stres utječe i na zdravlje parodonta. Istraživanja su dokazala da ti pojedinci imaju veću vjerojatnost da će razviti štetne navike poput pušenja, da neće održavati pravilnu oralnu higijenu i da neće dolaziti na redovne kontrolne posjete kod stomatologa. Kao sistemski odgovor na stresne događaje povećava se proizvodnja kortizola, hormona koji mijenja imunološki odgovor. Kortizol uglavnom djeluje na funkciju T limfocita na način da suprimira aktivnost Th1 limfocita, a potiče aktivnost Th2 limfocita i proizvodnju proupalnih citokina (25). U slini i gingivnoj cervikalnoj tekućini dokazane su povišene razine upalnog čimbenika interleukina 6 (IL-6) i kortizola kod žena koje boluju od depresije kao posljedice kroničnog stresa (26). Iako je koncentracija tih biomarkera tijekom stresa povišena, oni nisu specifični pokazatelji i mogu imati povišenu koncentraciju u tijelu neovisno o stresu. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi objasnila povezanost biomarkera stresa s patogenezi parodontitisa (25). Suvremeni ciljevi parodontološke terapije proizlaze iz boljeg razumijevanja multifaktorske naravi bolesti i razlika među pojedincima. U liječenju kompleksnih bolesti važno je razumjeti da svi pacijenti nemaju jednake tegobe i da različito reagiraju na primijenjenu terapiju. Zbog svega navedenog, važan je razvoj novih metoda adjuvantne terapije, koje su utemeljene na suvremenim spoznajama o etiologiji i patogenezi parodontitisa (27).



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)).

2.3. Modulirajući agensi

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. 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 (7). Svrha HMT-a je uspostaviti zdravu ravnotežu između proupalnih, destruktivnih čimbenika i protuupalnih, zaštitinih mehanizama. HMT je usmjerena na molekule koje su uključene u destruktivne biokemijske procese: MMP i proupalne čimbenike, čija se proizvodnja pokušava smanjiti, dok se s druge strane određenim tvarima nastoje oponašati svojstva protuupalnih, zaštitnih čimbenika i/ili podići njihova razina. 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).

2.3.1. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)

NSAIL su skupina lijekova koja se koristi za uklanjanje boli, upale i sniženje povišene tjelesne temperature. Mehanizam djelovanja 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 (28). 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 (29). Klinička su istraživanja dokazala da upotreba NSAIL-a usporava gubitak alveolarne kosti (30). Brojnim je istraživanjima dokazano da svakodnevna sistemaska upotreba NSAIL-a u razdoblju od tri godine dovodi do smanjenog gubitka kosti u odnosu na placebo skupinu (7, 2). Topikalnom primjenom NSAIL-a u vodicama za ispiranje usne šupljine smanjuje se razina PGE₂ u tkivima te se održava razina alveolarne kosti (31). Da bi rezultati terapije bili optimalni, nužna je dugoročna dnevna upotreba NSAIL-a. S druge strane, ako se NSAIL upotrebljavaju duže vrijeme, imaju mnoštvo neželjenih nuspojava, kao što su gastrointestinalne smetnje, krvarenja te bubrežna i jetrena insuficijencija. Daljnim je istraživanjima dokazano da prestankom uzimanja NSAIL-a dolazi do ponovnog, ubrzanog gubitka alveolarne kosti (32). Selektivni COX-2 inhibitori pokazali su se dobrima kao potencijalni modulirajući agensi. Međutim, neki od njih su povučeni s tržišta zbog teških neželjenih nuspojava. Zbog svih se navedenih razloga dugotrajna upotreba NSAIL-a ne preporučuje u kliničkoj praksi (2).

2.3.2. Bisfosfonati

Bisfosfonati su lijekovi koji se rabe za liječenje postmenopauzalne, senilne te kortikosteroidima izazvane osteoporoze i osteopenije. Rabe se i za liječenje hiperkalcemije izazvane osteolizom kod malignih bolesti. Oni su analozi pirofosfata, prirodnog inhibitora koštane pregradnje. Imaju i antiangiogenetski učinak jer suprimiraju vaskularni endotelni faktor rasta VEGF (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*) uz očuvanje osteoblastičke aktivnosti, što rezultira povećanjem koštane mase (33). 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 (34). 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 (33). 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, dobikom pričvrstka, krveranjem 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% gel alendronske 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 (35). Ukoliko se primijeni zajedno s nekirurškom terapijom, 1% gel alendronske kiseline utječe pozitivno i na koštano cijeljenje defekata furkacije klase II (36). Do sada nisu zabilježene nuspojave na lokalno primijenjene gelove bisfosfonata te se nastavlja s njihovim kliničkim istraživanjima. Trenutno nijedan lijek iz skupine bisfosfonata nije odobren niti indiciran za liječenje parodontitisa u kliničkoj praksi (2).

2.3.3. 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 (37). Tetraciklini su kemijski i farmakološki međusobno srodni stabilni antibiotici, čija je osnova tetraciklin, derivat naftacena karboksamida, policikličnoga spoja od četiriju benzenovih prstena. 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 neutrofili na mjestu upale (7). 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. 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 (38,39). 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 (39, 40). Zbog njegove dokazane i jasne učinkovitosti postavlja se pitanje o potrebi propisivanja doksiciklina svakom pacijentu oboljelom od parodontitisa. Odluka o propisivanju doksiciklina ovisi o samom pacijentu (motivaciji i spremnosti na suradnju) i kliničkim parametrima (stadij i težina parodontitisa). Terapija se stoga propisuje individualno na temelju kliničke procjene, uzevši u obzir plan terapije i pacijentova očekivanja (38). Kontraindikacije za primjenu doksiciklina su preosjetljivost i prethodne alergijske reakcije na tetracikline,

trudnoća i dojenje te djeca mlađa od dvanaest godina zbog mogućeg obojenja zubi. Tetraciklini smanjuju efikasnost oralnih kontraceptiva, zbog čega bi za vrijeme liječenja trebalo razmotriti alternativne metode kontracepcije (2). Razvijeni su i kemijski modificirani tetraciklini (eng. *Chemically Modified Tetracyclines* - CMT) koji, zbog promijenjene kemijske strukture, nemaju antimikrobna svojstva kao doksiciklin. Međutim, očuvana im je antikolagenolitička sposobnost zbog mogućnosti inhibiranja MMP-a. Kemijski modificirani tetraciklin-3 (CMT-3) je najznačajniji predstavnik. *In vitro* istraživanjem je dokazan njegov učinak na smanjenu proizvodnju LPS-om induciranih proupalnih medijatora (41). Dosad je provedeno samo jedno kliničko istraživanje utjecaja CMT-a na razinu IL- β i MMP-8 u sulkusnoj tekućini kojim se utvrdilo da, suprotno očekivanjima, utjecaj CMT-a -3 na razinu spomenutih čimbenika nije značajan. Doza od 10 mg, koja je primijenjena u istraživanju, nije uzrokovala fotosenzitivnost, što je bila česta nuspojava pri upotrebi veće doze CMT-3 kod onkoloških pacijenata (42). Iako imaju potencijal ublažiti posljedice parodontitisa i modulirati parodontnu upalu, zasad nema dovoljno dokaza o korisnosti upotrebe CMT-a u kliničkoj praksi (7). 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 u odnosu na CMT, a time i sposobnost inhibiranja MMP-a. Patentiran je na *Stony Brook* 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-1 β , 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 (43).

2.3.4. Proteini caklinskog matriksa

Proteini caklinskog matriksa obuhvaćaju amelogenine i neamelogenine. Ključni su faktori tijekom stvaranja acelularnog cementa. Najzastupljeniji su amelogenini (90%) koje karakterizira hidrofobnost i koji su tijekom evolucije ostali očuvani, što podržava tezu o njihovoj važnoj funkcionalnoj ulozi. Ostatak (10%) proteina čine prolinom bogati neamelogenini, tuftelin, te ostali proteini seruma. Emdogain® (Straumann AG, Basel, Switzerland) je produkt koji sadrži derivate proteina caklinskog matriksa (eng. *enamel matrix derivatives*, EMD). Unatoč tome što su EMD životinjskog podrijetla, točnije, proteini izdvojeni iz zubnih vrećica mladih zubi svinja, oni se ponašaju kao ljudski u kontaktu s ljudskim organizmom. Emdogain® se smatra trenutno jedinim proizvodom na tržištu koji ima potencijal stvaranja klinički značajnih regenerativnih procesa, tj. stanica parodontnog ligamenta (44). 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 IL12 (45). 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. Naime, heterogena populacija makrofaga M0 može biti klasično aktivirana bakterijskim čimbenicima (LPS-om) pri čemu nastaje proupalni M1 fenotip makrofaga. M0 makrofazi mogu biti i alternativno aktivirani pomoću protuupalnih čimbenika (npr. interleukina IL-4, IL-13, IL-16, IL-10) pri čemu nastaje protuupalni fenotip makrofaga M2. 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 citokina TNF- α , čijim se dugotrajnim otpuštanjem uzrokuje pretjerani upalni odgovor. Povećava se i otpuštanje interleukina-6 (IL-6) koji, unatoč tome što spada u skupinu proupalnih čimbenika, ima važnu ulogu u regeneraciji i cijeljenju tkiva. EMD postiže i angiogenetski učinak stimulacijom otpuštanja VEGF-a (46). EMD značajno inhibira otpuštanje MMP-8, jedne od najznačajnijih kolagenaza zaslužnih za degradaciju kolagena parodontnih tkiva, čime se potvrđuje njegov značajan učinak na cijeljenje tkiva (47). EMD ima i osteogeni potencijal. Istraživanjima na ljudskim i mišjim osteoblastima dokazana je povećana proizvodnja transformirajućeg faktora rasta β 1 (TGF- β 1), 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 (48). Unatoč značajnom protuupalnom potencijalu EMD-a, prilikom njegove primjene neophodan je kirurški zahvat i u obzir se trebaju uzeti

različiti faktori koji mogu utjecati na ishod terapije: pacijentove želje i mogućnosti, odabir regenerativnog postupka, omogućavanje pravilnog cijeljenja, pravilno izvođenje regenerativnog postupka te iskustvo i vještina terapeuta (49).

2.3.5. Autologni krvni preparati

U autologne krvne preparate, dobivene centrifugiranjem krvi pacijenta, ubrajaju se trombocitima obogaćen fibrin (PRF, eng. *Platelet Rich Fibrin*), koji predstavlja drugu generaciju autolognih trombocitnih koncentrata i nasljednik je trombocitima bogate plazme PRP-a (eng. *Platelet Rich Plasma*; PRP) te PRGF (eng. *Plasma Rich in Growth Factors*). Radi se o koncentriranim krvnim ugrušcima s povećanom količinom supstanci potrebnih za cijeljenje tkiva. U svom sastavu sadrže faktore rasta koji su biološki posrednici važni za reguliranje staničnih procesa uključenih u regeneraciju tkiva. Oslobađaju se iz citoplazmatskih α granula trombocita te imaju važnu ulogu pri cijeljenju mekih i koštanih tkiva. Koriste se za ubrzanje cijeljenja mekog i tvrdog tkiva jer potiču: proliferaciju fibroblasta, vaskularizaciju tkiva, stvaranje kolagena tipa I u stanicama kosti, kože i gingive te mitozu mezenhimalnih matičnih stanica i osteoblasta. Glavna je prednost PRF-a sporo i dugotrajno otpuštanje faktora rasta tijekom 7 do 10 dana. PRF se može koristiti kao samostalan suplement dobiven centrifugiranjem pacijentove krvi i aplicira se direktno u ranu ili se može kombinirati s drugim biomaterijalima (50). Temeljna razlika između preparata PRF-a i PRGF-a je ta što tijekom pripreme PRGF-a dolazi do izostavljanja leukocita iz njegovog sastava. Zbog izostavljanja leukocita otpuštanje VEGF-a je produljeno, a struktura PRGF-a stabilnija u odnosu na PRF (51). Drugo važno djelovanje faktora rasta je ono protuupalno, što ih svrstava u tvari s potencijalom modulacije upalnog odgovora. Dohan i suradnici u svom su istraživanju dokazali povećanu količinu protuupalnih čimbenika interleukina-4 (IL-4) i VEGF u sastavu PRF-a te dokazali da je PRF imunološki pripravak sposoban stimulirati obrambene mehanizme (52). 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-1 β 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 makrofazi 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 (53). 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 (54). 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 (55). Potrebna su daljnja istraživanja i analize dobivenih rezultata kako bi se potvrdila korist upotrebe spomenutih krvnih preparata u terapiji parodontitisa. Otkrićem da se nakon izlaganja ljudske krvi česticama boro silikatnog stakla višestruko povećava proizvodnja protuupalnih čimbenika u krvnoj plazmi, Wehling i sur. proizvode novi krvni preparat, autologni kondicionirani serum (ACS) Orthokine®. Nakon prikupljanja pacijentove krvi u posebne epruvete, krv se pohranjuje u patentiranom medicinskom uređaju u liječničkoj ordinaciji. U prisustvu čestica stakla dolazi do proizvodnje protuupalnih čimbenika i antagonista receptora interleukina-1 (IL1-Ra), čija se proizvodnja nakon 24 sata povećava za 140 puta (56). Nakon centrifugiranja krvi i izdvajanja seruma bogatog protuupalnim čimbenicima, injekcije preparata apliciraju se na oboljelo područje. Ova je metoda široko prihvaćena u kliničkoj praksi i najvećim se dijelom primjenjuje u ortopediji. Kliničkim je istraživanjima dokazano da ovaj preparat vrlo učinkovito djeluje na simptome osteoartritisa, bolove u koljenima te simptome kompresije kralježničke moždine (57). S obzirom da sadrži IL-1 Ra, koji blokira IL -1 receptor i njegovo štetno djelovanje te posjeduje protuupalna svojstva, (ACS) Orthokine® se može smatrati potencijalnim modulirajućim agensom za liječenje mnogih kroničnih upalnih bolesti, između ostalog i parodontitisa. Nakon šest mjeseci od aplikacije ACS-a na mjestima najdubljih džepova isti su eliminirani i smanjena je retrakcija gingive (58).

2.3.6. Morfogenetski koštani proteini

Morfogenetski koštani proteini (eng. *bone morphogenetic proteins*; BMP) skupina su od 16 proteina (BMP1 - BMP16) i podijeljeni su u nekoliko skupina na temelju slijeda aminokiselina. Sve molekule BMP-a, s iznimkom BMP1, pripadaju super obitelji protuupalnog čimbenika TGF- β . Omogućuju indukciju i regeneraciju raznih vrsta mišićno-skeletnih tkiva (kosti, hrskavica, tetiva, ligamenata, parodonta i dentina) (59). Proteini BMP-2, BMP-4 i BMP-7 pokazuju osteogeni potencijal. Najdjelotvornijim među njima se smatra BMP-2. Iako se često spominju kao faktori rasta, danas se svrstavaju među faktore diferencijacije, jer su uključeni u procese morfogeneze i organogeneze (60). Nakon pronalaska BMP-a počelo se s njihovim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, a posljednjih godina provedena su mnoga eksperimentalna i klinička ispitivanja osteoinduktivnih predstavnika BMP-a, kao što su rhBMP-7 i rhBMP-2 (61). BMP su testirani s obzirom na mogućnost regeneracije parodonta, cijeljenja kosti, ubrzavanja osteointegracije implantata, liječenja koštanih patologija, osteosinteze čeljusti te kod oralnokirurških i endodontskih zahvata. BMP-2 se u parodontologiji pokazao korisnim pri zbrinjavanju infrakoštanih, alveolarnih, furkacijskih i fenestracijskih defekata, dok je BMP-7 stimulirao cijeljenje furkacijskih defekata klase III. Međutim, regeneracija parodontnih tkiva kompleksan je proces ovisan o interakciji stanica, faktora rasta i izvanstaničnog matriksa te su potrebna daljnja istraživanja kojima bi se potvrdila regenerativna sposobnost BMP-a. Prijavljene su i postoperativne nuspojave nakon primjene BMP-a u oralnom i maksilofacijalnom području u vidu postoperativnog edema koji potencijalno kompromitira gornje dišne putove. BMP 2 je pokazao protuupalni i osteogeni učinak na modificiranim površinama titanijskih implantata. Nakon obrade površine implantata BMP-om, dokazano je značajno smanjenje otpuštanja proupalnih čimbenika IL-1 β i TNF- α kao i povećana diferencijacija osteoprogenitornih stanica (62). 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 (63).

2.3.7. Resolvini

Rezolucija upale osnovna je sastavnica upalnog odgovora, a važna je za prevenciju nastanka produljenog upalnog odgovora te posljedične kronične upale. To je sinonim za aktivno čišćenje neutrofila s mjesta upale od strane specijaliziranih biokemijskih molekula. Ukoliko mehanizam rezolucije upale ne funkcionira, dolazi do produljenog upalnog odgovora te posljedičnog oštećenja tkiva (7). Rezolucija upale aktivni je biokemijski i metabolički proces, a ne samo pasivni prekid upale, posredovan specijaliziranim bioaktivnim molekulama - derivatima esencijalnih omega-6 i omega-3 masnih kiselina, u koje spadaju lipoksini, resolvini, protektini i maresini. Oni sudjeluju u proliferaciji i diferencijaciji matičnih stanica te pospješuju stvaranje protuupalnog M2 - fenotipa makrofaga, čime stvaraju povoljne uvjete za cijeljenje tkiva (64). Fredman i sur. analizom periferne krvi uočili su smanjenu razinu lipoksina A4, važnog za rezoluciju upale, a povišenu koncentraciju neutrofila i proupalnih čimbenika kod osoba oboljelih od agresivnog parodontitisa, što ukazuje na to da je parodontitis posljedica neadekvatne rezolucije upale (65). Zbog navedenih svojstava ove molekule postaju sve značajnije u razvoju novih metoda liječenja parodontne bolesti, a posebno se ističe resolin 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 analog lipoksina 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 (66). Prednost resolvina u odnosu na ostale protuupalne lijekove je u tome što ne inhibiraju upalu, budući da je ona važan faktor pri procesima cijeljenja, već samo sprječavaju njezino produljenje, čime se ne povećava rizik od nastanka infekcije, što je čest slučaj kod ostalih protuupalnih lijekova (43). 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 (66).

Do razvoja modulirajućih agensa došlo je prije 40 godina otkrićem Goluba i sur. da tetraciklini, osim antimikrobnih svojstava, posjeduju i modulirajuća svojstva. Tada su objavljeni najraniji pregledni članci u kojima je objavljen njihov dotad neprepoznati učinak, a istraživanja su bila usmjerena na otkriće odgovarajućih subantimikrobnih doza doksiciklina koje bi sprječavale degradaciju kolagena i resorpciju alveolarne kosti. Otkriću Goluba i sur. su prethodila istraživanja abnormalnosti strukture, umrežavanja, sazrijevanja i razgradnje kolagena kao komplikacije dijabetesa. Naime, utvrđeno je da stanje hiperglikemije pogoduje povećanoj sintezi MMP-a (67). Patološka razgradnja kolagena uzrokovana dijabetesom poslužila je kao podloga otkriću da tetraciklini, osim što posjeduju antimikrobna svojstva, imaju sposobnost inhibicije štetnog učinka MMP-a. Njihov novootkriveni terapijski učinak testiran je brojnim kliničkim istraživanjima kao dodatku nekirurškoj terapiji parodontitisa. U početku se doksiciklin primjenjivao tijekom kraćeg razdoblja u trajanju od 2 tjedna, no pozitivni učinci njegovog djelovanja nisu bili dugotrajni (68). Zbog toga su promijenjeni protokoli terapije i subantimikrobna se doza doksiciklina, pod kontroliranim eksperimentalnim uvjetima, krenula primjenjivati na duži period. Tijekom primjene u trajanju od 3, 6, 9, 12 i 24 mjeseca dokazana je klinička učinkovitost i sigurnost primjene, kao i očuvanje postignutih rezultata nakon prestanka primjene (43). Dugotrajni učinak terapije potvrđen je istraživanjem u kojem je sudjelovalo 128 žena u post menopauzi, kod kojih je dokazana povećana gustoća alveolarne kosti te smanjenje dubine sondiranja u odnosu na placebo skupinu tijekom dvogodišnje primjene lijeka (69). Dugotrajnost i očuvanje postignutih rezultata vidljivi su i nakon 6 mjeseci od prestanka primjene lijeka (70). Rezultati primjene subantimikrobnih doza doksiciklina analizirani su u izvješćima ADA-e, koji potvrđuju njegovu sigurnost i učinkovitost njihove primjene, kada se upotrebljava kao dodatak nekirurškoj terapiji, kao i brojnim metaanalizama (43). Osim na parodontitis, modulirajući agensi mogu imati povoljan učinak na prevenciju komplikacija sistemskih bolesti povezanih s parodontitisom, kao što su kardiovaskularne bolesti i dijabetes. Brown i sur. smatraju da su subantimikrobne doze doksiciklina korisne u prevenciji nastanka akutnog infarkta miokarda time što blokiraju djelovanje MMP-a i tako sprječavaju degradaciju kolagenog sloja aterosklerotskog plaka te njegovu posljedičnu rupturu. Dokazali su da se u krvnoj plazmi nakon 6 mjeseci od upotrebe smanjuje koncentracija čimbenika upale zaslužnih za degradaciju kolagenog sloja aterosklerotskog plaka (71). Poznato je da je dijabetes modificirajući faktor okoline koji dovodi do pretjerane ili „hiper“ upale imunološkog sustava domaćina na biofilm. Za komplikacije dijabetesa zaslužni su identični čimbenici upale koji sudjeluju u nastanku parodontitisa. Zbog toga pacijenti oboljeli od dijabetesa, kod kojih se standardnom nekirurškom terapijom ne može postići klinička stabilnost

parodonta, mogu imati korist od primjene modulirajućih agensa, ne samo za parodontno zdravlje već i za sprječavanje razvoja daljnjih komplikacija dijabetesa (72).

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 prekomjeren 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. Njegovo korištenje treba biti dio složenog plana terapije koji uključuje: smanjenje količine bakterijskog biofilma, modulaciju odgovora domaćina na parodontnu infekciju te procjenu i upravljanje faktorima rizika za nastanak 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 poboljšan i predvidljiv odgovor domaćina na konvencionalne metode liječenja te na taj način osigurati dugotrajniju stabilnost parodontnih tkiva. Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju može imati indirektan utjecaj na sprječavanje komplikacija bolesti povezanih s parodontitisom ukoliko je rizik od njihove pojave povećan zbog prethodno neliječnog parodontitisa (2).

5. LITERATURA

1. 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.
2. Ryan ME, Gu Y. Host Modulation. In: Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newmann and Carranza's clinical periodontology*. 13th.ed. Philadelphia: Elsevier health sciences; 2019. p. 564-73.
3. Rateitschak KH, Rateitschak EM, Wolf HF. *Parodontologija: Stomatološki atlas*. 3th.ed. Plančak D, editor. Zagreb: Naklada Slap; 2008. 536 p.
4. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.
5. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
6. Cullinan MP, Hamlet SM, Westerman B, Palmer JE, Faddy MJ, Seymour GJ. Acquisition and loss of *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* over a 5-year period: effect of a triclosan/copolymer dentifrice. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(6): 532-41.
7. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):131-49.
8. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. J Periodontol. 2000;71(11):1699-707.
13. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamdrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. J Clin Periodontol. 2008;35(9):754-67.
14. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. J Clin Periodontol. 2007;34(4):305-17.
15. Laine ML, Jepsen S, Loos BG. Progress in the identification of genetic factors in periodontitis. Current Oral Health Reports. 2014;1(4):272-78.
16. Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, et al. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. J Dent Res. 2017;96(6):610-7.
17. Schafer AS. Genetics of periodontitis: Discovery, biology, and clinical impact. Periodontol 2000. 2018;78(1):162-73.
18. Page RC. Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. J Periodontal Res. 1999;34(7):331-9.
19. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S68-S77.
20. Chapple IL, Genco R; Working group 2 of joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013;40 Suppl 14:S106-S12.
21. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Systemic cytokines in type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. Curr Diabetes Rev. 2018;14(2):182-8.

22. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40(1):107-19.
23. Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC Oral Health*. 2011;11:1.
24. Lalla E, Papapanou PN. Modifying Factors. In: Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set. 6th ed. Chichester: John Wiley & Sons ; 2015.p. 270-84.
25. Sabbah W, Gomaa N, Gireesh A. Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):154-61.
26. Johannsen A, Rylander G, Söder B, Marie Å. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *J Periodontol*. 2006;77(8):1403-9.
27. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):317-29.
28. Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, McNamara T, Ramamurthy NS, et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *J Periodontol*. 2002;73(1):79-85.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Paquette D, Rolla A, Reddy M, et al. Three year trial of flurbiprofen treatment in humans: post-treatment period. *J Dent Res*. 1991;70:468.
33. Brajdić D. Smjernice za oralnokirurško liječenje starijih pacijenata. In: Čatović A, i sur. *Dentalna medicina starije dobi u praksi*. Zagreb: Medicinska naklada;2018.p. 351-77.

34. Bhavsar NV, Trivedi SR, Dulani K, Brahmbhatt N, Shah S, Chaudhri D. Clinical and radiographic evaluation of effect of risedronate 5 mg as an adjunct to treatment of chronic periodontitis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):2611–9.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):12-
39. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial-dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2011;82(11):1570-81.
40. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical 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.
41. Cazalis J, Tanabe S, Gagnon G, Sorsa T, Grenier D. Tetracyclines and chemically modified tetracycline-3 (CMT-3) modulate cytokine secretion by lipopolysaccharide-stimulated whole blood. *Inflammation.* 2009;32(2):130-7.
42. Ryan ME, Lee HM, Tenzler R, Carnu OI, Eftekhari S, Dhimi A. Effects of short-term COL-3 on local biomarkers of periodontitis. *J Dent Res.* 2008;87(Spec. Issue) abstract #0040.
43. Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000.* 2020;82(1):186-204.
44. Čes D. Emdogain u parodontnoj kirurgiji [master's thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 33 p.

45. 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 Periodontal Res.* 2006;41(3):208-13.
46. Almqvist S, Werthén M, Lyngstadaas SP, Gretzer C, Thomsen P. Amelogenins modulate cytokine expression in LPS-challenged cultured human macrophages. *Cytokine.* 2012; 58(2):274-9.
47. Villa O, Brookes SJ, Thiede B, Heijl L, Lyngstadaas SP, Reseland JE. Subfractions of enamel matrix derivative differentially influence cytokine secretion from human oral fibroblasts. *J Tissue Eng.* 2015;6:2041731415575857.
48. 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.
49. Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work?. *Periodontol* 2000. 2009;51:208-19.
50. Manjarić T. Upotreba trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji [master's thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017. 34 p.
51. Anitua E, Zalduendo MM, Prado R, Alkhraisat MH, Orive G. Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: evaluation of the effect of leukocyte inclusion. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103(3):1011-20.
52. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):51-5.
53. 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.
54. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- 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.

55. 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.
56. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res.* 2003;52(10):404-7.
57. Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs.* 2007;21(5):323-32.
58. Đurkan K, Puhar I, Plančak D, Piskač M. Autologni antagonist receptora interleukina 1 (Orthokin®) i ortodontski pomak u terapiji agresivnog parodontitisa. *Acta Stomatol Croat.* 2013; 47(2):184.
59. Dumić-Čule I. Utjecaj koštanih morfogenetskih proteina 2 i 7 na volumen kosti u štakora s uklonjenom štitnom i doštitnim žlijezdama [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. 75 p.
60. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004;22(4):233–41.
61. Filipović-Zore I, Katanec D, Sušić M, Dodig D, Mravak-Stipetić M, Knezović-Zlatarić D. Morfogenetski proteini kosti-nova nada u rekonstrukciji koštanih defekata stomatognatoga područja. *Acta Stomatol Croat.* 2000;4(3):311-8.
62. Zhang X, Zhang Z, Shen G, Zhao J. Enhanced osteogenic activity and anti-inflammatory properties of Lenti-BMP-2-loaded TiO₂ nanotube layers fabricated by lyophilization following trehalose addition. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:429-39.
63. 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.
64. 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.

65. Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One*. 2011;6(9):e24422.
66. 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.
67. Golub LM, Greenwald RA, Zebrowski EJ, Ramamurthy NS. The effect of experimental diabetes on the molecular characteristics of soluble rat-tail tendon collagen. *Biochim Biophys Acta*. 1978;534(1):73-81.
68. Golub LM, Ramamurthy N, McNamara TF, Gomes B, Wolff M, Casino A, et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1984;19(6):651-5.
69. Payne JB, Stoner JA, Nummikoski PV, Reinhardt RA, Goren AD, Wolff MS, et al. Subantimicrobial dose doxycycline effects on alveolar bone loss in post-menopausal women. *J Clin Periodontol*. 2007;34(9):776-87.
70. Gapski R, Barr JL, Sarment DP, Layher MG, Socransky SS, Giannobile WV. Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial. *J Periodontol*. 2004;75(3):441-52.
71. Brown DL, Desai KK, Vakili BA, Nouneh C, Lee HM, Golub LM. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(4):733-8.
72. Ryan ME. Diagnostic & therapeutic strategies for the management of the diabetic patient. *Compend Contin Educ Dent*. 2008;29(1):32-44.

Ivona Kandić rođena je 1. lipnja 1995. u Dubrovniku. Opću gimnaziju završila je 2014. godine u Dubrovniku te iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija je bila član Studentske sekcije za oralnu kirurgiju. Aktivno je sudjelovala na nekoliko Simpozija studenata dentalne medicine Sveučilišta u Zagrebu na kojima je održala predavanje na temu „Rijetke lokalne komplikacije anestezije u dentalnoj medicini“ i organizirala radionice na temu „Primjena PRF-a u dentalnoj medicini“. Suradnica je lista studenata Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu „Sonda“ te EDSA *Magazine*-a u kojima je objavila nekoliko preglednih radova. Asistirala je u Domu zdravlja Dubrovnik i u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zagrebu. Prisustvovala je na nekoliko kongresa i tečajeva u organizaciji Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a tijekom 6. godine studija volontirala je na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.