

Modulacija odgovora domaćina na parodontnu infekciju

Ivona Kandić, dr. med. dent.¹
doc. dr. sc. Ivan Puhar²

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

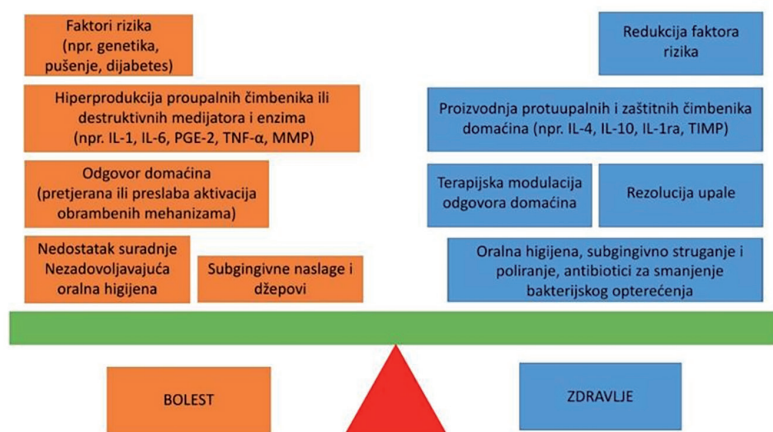
[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

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

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

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

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



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

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)

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

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



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

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

Bisfosfonati

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

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

Tetraciklini

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

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

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

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

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

Kemijski modificirani

kurkumin -2.24

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

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

Proteini caklinskog matriksa

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

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

Autolni krvni preparati

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

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

Morfogenetski koštani proteini


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

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

Derivati omega-6 i omega-3 masnih kiselina

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

Zaključak

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

LITERATURA

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