

# Dodatni učinak inozitol heksafosfata u nekirurškoj parodontološkoj terapiji - randomizirani klinički pokus

---

**Drašković, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:599726>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**NIKOLINA DRAŠKOVIĆ**

**DODATNI UČINAK INOZITOL HEKSAFOSFATA U  
NEKIRURŠKOJ PARODONTOLOŠKOJ TERAPIJI –  
RANDOMIZIRANI KLINIČKI POKUS**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**Dr. sc. Ana Družijanić**

**Split, srpanj 2024.**

<b>Sadržaj</b> .....	I
<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Parodontitis.....	2
1.2 Inozitol heksafosfat.....	5
<b>2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA</b> .....	6
2.1 Cilj istraživanja.....	7
2.2 Hipoteza istraživanja.....	7
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	8
3.1 Ustroj istraživanja.....	9
3.2 Ispitanici.....	9
3.3 Prikupljanje podataka i intervencije.....	9
3.4 Statistička analiza.....	11
<b>4. REZULTATI</b> .....	12
<b>5. RASPRAVA</b> .....	19
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	22
6.1. Zaključci istraživanja.....	23
<b>7. LITERATURA</b> .....	24
<b>8. SAŽETAK</b> .....	27
<b>9. SUMMARY</b> .....	29
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	31

## *Zahvala*

*Želim zahvaliti svima koji su doprinijeli izradi ovoga rada.*

*Posebno zahvaljujem dr.sc. Ani Družijanić na mentorstvu, podršci i uloženom trudu i radu.*

*Također, zahvaljujem doc.dr.sc. Mariji Roguljić na motivaciji koju ste mi pružali od prvog upoznavanja do danas.*

*Zahvaljujem svom zaručniku Marinu na pomoći kod statističke analize.*

*Naposlijetku želim zahvaliti svojoj obitelji na podršci tijekom cijelog školovanja.*

*Bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

## POPIS SKRAĆENICA

BOP	krvarenje pri sondiranju
CAL	razina kliničkog pričvrstka
CHX	klorheksidin
CRP	C reaktivni protein
EDTA	etilen difosfat tetraacetatna kiselina
GUK	glukoza u krvi
GR	gingivalna recesija
IP6	inozitol heksafosfat
PD	dubina sondiranja
PI	plak indeks
SE	sedimentacija

## **1. UVOD**

## 1.1 Parodontitis

Parodontitis je najčešća kronična bolest u ljudi koja zahvaća potporno tkivo zuba (1).

Gingivitis i parodontitis su dvije najčešće upalne bolesti potpornih tkiva zuba, parodonta. Dok se gingivitis javlja kod gotovo svih ljudi, više puta tijekom života, te se uspostavom adekvatne oralne higijene može u potpunosti izliječiti, parodontitis je kronična bolest gdje dolazi do trajnog oštećenja potpornih tkiva zuba (1). Lakši oblici parodontitisa zahvaćaju čak do 50 posto odrasle populacije dok su teži oblici prisutni kod oko 19% posto ukupne populacije (2).

Parodontitis je multifaktorijalna upalna bolest inicirana nakupljanjem bakterijskog plaka te uz neadekvatan upalno imunološki odgovor domaćina i faktore rizika, pušenje i dijabetes, dolazi do gubitka potpornog koštanog tkiva zuba. Ukoliko se ne liječi zubi napretkom bolesti postaju vizualno dulji naposljetku se rasklimaju i ispadaju (1,3).

Najčešći simptomi parodontitisa su krvarenje gingive pri četkanju, ali i spontano, osjetljivost korijena te gubitak sigurnosti pri žvakanju. Zbog izrazitog gubitka potpornih tkiva zubi izgledaju duži, interdentalni prostor se povećava i postaju vidljivi crni prostori između zuba, a zubi se mogu početi rasklimavati i posljedično potpunom gubitku potpornog koštanog tkiva i ispasti. Upravo ovi navedeni simptomi koji karakteriziraju teže oblike parodontitisa kod pacijenata mogu uzrokovati emocionalni stres i ozbiljno smanjiti kvalitetu života (4).

Prema dostupnoj literaturi brojne druge kronične bolesti i stanja dovode se u vezu s parodontitisom, poput kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Smatra se da osobe koje boluju od parodontitisa imaju preko 20 posto veću šansu za oboljenje od kardiovaskularne bolesti. Nekontrolirani parodontitis dovodi se u vezu i s aterosklerotskim promjenama na krvnim žilama. Bolest kao takva može otežati kontrolu dijabetesa, dovesti do respiratornih infekcija te može biti povezana s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilosti. Također su dosadašnja istraživanja pokazala povezanost parodontitisa i nekih neuroloških bolesti poput blagog kognitivnog poremećaja, ali i Alzheimerove bolesti kod koje su u lezijama pronađeni parodontni patogeni (5–7).

Prema klasifikaciji iz 2017. godine parodontitis se temeljem patofiziologije dijeli na nekrotizirajući parodontitis, parodontitis kao izravna manifestacija sistemske bolesti i parodontitis kao zasebna bolest. Sami parodontitis dodatno se opisuje stadijima i razredima. Stadij označava težinu i složenost bolesti. Parametri koji određuju pojedini stadij označeni su u

tablici. Razred označava brzinu napredovanja bolesti kod pojedinaca, tako olakšavajući individualizaciju plana liječenja. Parametri podjele na razrede označeni su u Tablici 1 (3).

**Tablica 1-** klasifikacija parodontitisa temeljena na stadijima (3)

Stadij parodontitisa		Stadij I	Stadij II	Stadij III	Stadij IV
Težina	Interdentalni CAL na mjestu najvećeg gubitka	1 do 2 mm	3 do 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radiološki gubitak kosti	Koronalna trećina (< 15 %)	Koronalna trećina (15 % do 33 %)	Proteže se do srednje ili apikalne trećine korijena	Proteže se do srednje ili apikalne trećine korijena
	Gubitak zuba	Nema gubitka zuba uslijed parodontitisa		Gubitak zuba uslijed parodontitisa ≤4 zuba	Gubitak zuba uslijed parodontitisa ≥5 zuba
Složenost	Lokalno	Maksimalna dubina sondiranja ≤4 mm Uglavnom horizontalan gubitak kosti	Maksimalna dubina sondiranja ≤5 mm Uglavnom horizontalan gubitak kosti	Uz složenost stadija II: Dubina sondiranja ≥6 mm Vertikalni gubitak kosti ≥3 mm Prisutnost furkacije 2. ili 3. stupnja Umjereni defekt grebena	Uz složenost stadija III: Potreba za kompleksnom rehabilitacijom zbog: Zvačne disfunkcije Sekundarne okluzalne traume (stupanj mobilnosti zuba ≥2) Ozbiljan defekt grebena Kolaps zagriža, pomicanje zuba, lepezasto širenje zuba Manje od 20 preostalih zuba (10 nasuprotnih parova)
Opseg i distribucija	Dodati stadiju bolesti kao opis	Za svaki stadij, opisati opseg bolesti kao lokaliziran (<30 % zuba zahvaćeno), generaliziran ili kutnjak/sjekutić tip			



**Tablica 2-** klasifikacija parodontitisa temeljena na razredima (3)

Razred parodontitisa			Razred A: Sporo napredovanje	Razred B: Umjereno napredovanje	Razred C: Brzo napredovanje
<b>Glavni kriterij</b>	Izravan dokaz napredovanja	Longitudinalni podaci (radiološki gubitak kosti ili CAL)	Dokaz da nema gubitka tijekom 5 godina	<2 mm tijekom 5 godina	≥2 mm tijekom 5 godina
	Neizravan dokaz napredovanja	% gubitka kosti/dob	<0.25	0.25 do 1.00	>1.0
		Tip fenotipa	Velike količine biofilma s niskom razinom destrukcije	Destrukcija proporcionalna s količinom biofilma	Nerazmjernost između destrukcije i količine biofilma; specifična klinička slika koja upućuje na periode brzog napredovanja (npr. kutnjak/sjekutić tip; izostanak očekivanog odgovora na standardnu terapiju kontrole bakterija)
<b>Modifikatori razreda</b>	Faktori rizika	Pušenje	Nepušač	< 10 cigareta dnevno	≥ 10 cigareta dnevno
		Dijabetes	Normoglikemija / nema dijagnoze dijabetesa	HbA1c <7.0 % kod pacijenata s dijabetesom	HbA1c ≥7.0 % kod pacijenata s dijabetesom

Terapija parodontitisa obuhvaća protokol od niza intervencija koji nazivamo inicijalna parodontološka terapija, a uključuje motivaciju pacijenta i edukaciju za pravilno provođenje oralne higijene, te mehaničko uklanjanje mekih i tvrdih supra i subgingivnih zubnih naslaga te poliranje površine korijena zuba (8). Uz mehaničko uklanjanje zubnih naslaga koriste se dodatna kemoterapijska sredstva od kojih je najučinkovitiji klorheksidin (CHX). Spada u skupinu bisgvanidnih antiseptika, a najčešće se koristi kao sol diglukonata. Dikationska priroda molekule klorheksidina daje baktericidni i bakteriostatski učinak, čineći klorheksidin zlatnim standardom u dodatnoj terapiji parodontitisa (9).

Slijedi potporna faza terapije ujedno i najduža faza, koja ima za cilj održavati parodontno zdravlje na reduciranom potpornom tkivu zuba.

U određenim okolnostima, kada navedenim postupcima nismo postigli stanje parodontnog zdravlja, može se nakon inicijalne terapije pristupiti i regenerativnim ili resektivnim kirurškim tehnikama u svrhu postizanja parodontnog zdravlja (8).

## 1.2 Inozitol heksafosfat

Inozitol heksafosfat (IP6) ili fitična kiselina je skladišni oblik fosfora kod biljaka. Kod sisavaca je ubikvitarna supstanca koja potpomaže brojne biološke procese. Ovaj kemijski spoj prvi put spominje Pfeffer 1872. godine. Lako je dostupan ljudima i prepoznat u nutricionizmu. Dostupna literatura ukazuje na protuupalno, baktericidno i antioksidativno djelovanje inozitol heksafosfata i ojačanje imuniteta stanica (10–12). Prvi put 1960. godine ovaj spoj postaje zanimljiv za dentalnu medicinu kada je McClure testirao kariostatski efekt na štakorima (13). IP6 indirektno djeluje na regulaciju funkcije neutrofila koji kod pretjerane aktivacije i nakupljanja sudjeluju u hiperaktivnosti imunološkog odgovora domaćina koji je komponenta upalnih bolesti kao što je parodontitis. Inozitol heksafosfat kinaza jedan posreduje izlučivanje i signalizaciju inzulina što je povezano sa dijabetesom koji je rizični čimbenik kod parodontitisa (14). Antioksidativni učinak inozitol heksafosfata temelji se na sposobnosti molekule na keliranje željeza koje direktno smanjuje stvaranje molekula koje su odgovorne za oštećenje stanica i karcinogenezu. Dodatno inozitol heksafosfat pokazuje inhibitorni učinak na biofilm kao induktivni faktor parodontne i drugih oralnih bolesti (15). Istražuje se i u endodontici i restorativnoj dentalnoj medicini kao irigans korijenskih kanala za uklanjanje zaostatnog sloja zbog svog kelirajućeg svojstva sličan je etilen difosfat tetraacetatnoj kiselini (EDTA). U implantologiji se koristi za modificiranje površine implantata stvaranjem titanijeva oksida, tako poboljšavajući oseointegraciju i smanjujući resorpciju okolne kosti. Također, koristi se kao dodatak sredstvima za održavanje oralne higijene zbog mogućnosti smanjenja obojenja teško dostupnih područja za mehaničko čišćenje bez povećane abrazivnosti, primjerice, paste za zube (12). Aryal i sur. istraživali su *in vitro* utjecaj inozitol heksafosfata na stanice parodontnog ligamenta i dokazali da je utjecaj ovisan o koncentraciji i količini glukoze u mediju (14). S obzirom da se malo zna o primjeni inozitol heksafosfata u liječenju parodontitisa, htjeli smo istražiti učinak inozitol heksafosfata kao dodatka nekirurškoj terapiji parodontitisa u svrhu dobivanja boljih ishoda liječenja.

## **2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

## **2.1 Cilj istraživanja**

1. Cilj je ustanoviti ima li inozitol heksafosfat kao dodatak mehaničkoj nekirurškoj terapiji značajniji učinak u liječenju parodontitisa trećeg i četvrtog stadija u usporedbi sa mehaničkom nekirurškom terapijom sa dodatkom klorheksidina.

2. Ispitati ima li primjena inozitol heksafosfata prije mehaničke terapije učinak na sistemske parametre upale.

## **2.2 Hipoteza istraživanja**

1. Inozitol heksafosfat kao dodatak mehaničkoj nekirurškoj terapiji ne poboljšava uspjeh liječenja parodontitisa trećeg i četvrtog stadija u usporedbi sa mehaničkom nekirurškom terapijom sa dodatkom klorheksidina.

2. Inozitol heksafosfat ima značajan učinak na sistemske parametre upale primijenjen kao dodatak nekirurškoj parodontološkoj terapiji.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1 Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje je provedeno kao usporedni randomizirani klinički pokus sa ciljem usporedbe zlatnog standarda terapije parodontitisa i ispitivane terapije kod pacijenata sa parodontitisom trećeg i četvrtog stadija. Istraživanje je provedeno na odjelu za Dentalnu medicinu Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1.2.2023. do 1.2.2024. Za ovo istraživanje dobivena je dozvola Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/22-01/151; Ur. br.: 2181-147/01/06/ M.S.-22-02) gdje je istraživanje i provedeno.

Ispitanici su bili pacijenti Zavoda za maksilofacijalnu kirurgiju koji dolaze na specijalističko parodontološko liječenje.

Mjere ishoda kojima se ovo istraživanje bavi u vidu parodontoloških parametara su krvarenje pri sondiranju (engl. *bleeding on probing* BoP), indeks plaka (engl. *plaque index* PI), dubina sondiranja (engl. *probing depth* PD), klinička razina pričvrstka (engl. *clinical attachment level* CAL) i klinička razina pričvrstka interdentalno (I). Još su uključeni i sljedeći laboratorijski parametri iz periferne krvi: sedimentacija (SE), C reaktivni protein (CRP), fibrinogen i glukoza u krvi (GUK). Također, uključeni su pH i relativna volumna masa urina.

Kriterij isključenja bio je da pacijenti tijekom istraživanja neće uzimati nesteroidne protuupalne lijekove, antiseptike, niti antibiotike.

Svi podaci nakon mjerenja prikupljeni su i uneseni u tablicu programa *MS Office Excel* prije statističke obrade.

### **3.2 Ispitanici**

Svi ispitanici ovog istraživanja detaljno su upućeni u protokol istraživanja, zajamčena im je tajnost podataka i korištenje podataka samo u svrhu ovog istraživanja. Ispitanici su pristali na istraživanje potpisivanjem informiranog pristanka prije nego je istraživanje provedeno.

U istraživanju je sudjelovalo 13 ispitanika koji imaju dijagnozu parodontitisa trećeg ili četvrtog stadija. Od toga je četvero činilo ispitivanu skupinu i četvero kontrolnu skupinu, a pet ispitanika činilo je posebni pokus gdje je ispitivan sistemski učinak primjene inozitol heksafosfata.

### **3.3 Prikupljanje podataka i intervencije**

Svim ispitanicima napravljen je klinički pregled 15-milimetarskom parodontološkom sondom (Devemed GmbH, Tuttlingen, Germany) i stomatološkim ogledalom od strane

specijalista parodontologa. . Kliničkim pregledom i analizom ortopantomograma postavljena je dijagnoza parodontitisa trećeg ili četvrtog stadija. Prije terapijske intervencije uzeti su standardni parodontološki parametri izraženi u milimetrima: gingivalna recesija (GR), dubina sondiranja (PPD) i razina kliničkog pričvrstka (CAL). Navedeni parametri mjerili su se na šest mjesta na svakom zubu, mezijalno, na sredini i distalno s vestibularne i oralne plohe svakog pojedinog zuba. Također na šest mjesta po zubu zabilježeni su i podaci o prisutnosti plaka (PI) i krvarenju pri sondiranju (BoP), a rezultati su prikazani dihotomno, zatim izračunati u postocima.

Svim ispitanicima napravljena je analiza uzorka krvi. Prikupljeni su podaci o glukozi u krvi, sedimentaciji, fibrinogenu i C reaktivnom proteinu. Također, ispitanicima je napravljena analiza uzorka urina koji daje podatke o pH i relativnoj volumnoj masi urina.

Potom su pacijenti podijeljeni u skupine. Randomizacija je provedena metodom bacanja novčića. Jedna osoba (M.R.) provela je randomizaciju, druga osoba (A.D.) provela je terapiju i treća osoba (N.D.) provela je mjerenje parodontoloških parametara. Osoba koja je provela mjerenje nije imala znanja o tome kakvu terapiju su primili pacijenti tj. kojoj skupini pripadaju.

Prva skupina bila je ispitivana skupina. Napravljena je inicijalna parodontološka terapija koja se sastoji od struganja i poliranja supraalveolarnih površina zuba EMS aparatom (AIRFLOW MAX i PIEZON, E.M.S. Electro Medical Systems S.A., Nyon, Švicarska). Ispitanicima su dane upute i za pravilno provođenje oralne higijene i demonstrirana je upotreba međuzubnih četkica. Svaki ispitanik je dobio pakiranje koja sadržava prah inozitol heksafosfata (IP6 International Inc., FL, SAD) i objašnjeno im je da trebaju dva puta dnevno narednih 14 dana mućkati otopinu toga praha u ustima jednu minutu nakon provođenja oralne higijene po uputi. Ispitanici ove skupine naručeni su za tri mjeseca na kontrolu uz ponovljene laboratorijske nalaze te su ponovno izmjereni parodontološki parametri.

Druga skupina služila je kao kontrolna skupina. Ispitanicima ove skupine napravljena je ista inicijalna parodontološka terapija, jednako su upućeni u pravilno provođenje oralne higijene i demonstrirana im je upotreba međuzubnih četkica. Ispitanicima ove skupine dan je 0.2% klorheksidin u tekućini za ispiranje (CURASEPT ADS DNA 220, Curasept, Saronno(VA)), Italija) koji su također koristili dva puta dnevno nakon provođenja oralne higijene po uputi u periodu od dva tjedna. Ispitanici ove skupine naručeni su za tri mjeseca na kontrolu uz ponovljene laboratorijske nalaze te su ponovno izmjereni parodontološki parametri.

Ispitanici treće skupine dobili su upute u korištenje istog praha inozitol heksafosfata prije napravljene inicijalne parodontološke terapije. Laboratorijske pretrage su učinjene prije korištenja inozitol heksafosfata, zatim su pacijenti koristili inozitol heksafosfat kao ispitanici prve skupine u trajanju od 14 dana. Zatim su ponovljene laboratorijske pretrage a tek nakon ovakvog protokola učinjeno je mjerenje parodontoloških parametara i pristupilo se provođenju mehaničkog uklanjanja mekih i tvrdih zubnih naslaga u sklopu inicijalne terapije. Ispitanici treće skupine naručeni su za tri mjeseca na kontrolu uz ponovljene laboratorijske nalaze te su ponovno izmjereni parodontološki parametri.

### **3.4 Statistička analiza**

Ovim istraživanjem dobiveni podaci uneseni u tablicu programa *MS Office Excel* prebačeni su u program za statističku analizu *Originlab Pro 2022b*. Prije svega testirana je normalnost raspodjele podataka Shapiro-Wilk testom normalnosti. Nije napravljen test ekstremnih vrijednosti zbog malog broja ispitanika. Potom su podaci normalne raspodjele testirani Student-T testom ili uparenim Student-T testom ovisno o tome radi li se o neovisnim ili ovisnim podacima. Za neovisne podatke koji nisu bili normalne raspodjele korišten je Mann-Whitney U test. Dok, je za ovisne podatke nenormalne raspodjele korišten Wilcoxon test rangiranja s predznakom. Za sva napravljena testiranja korišteni su standardni parametri softvera. Razina značajnosti (engl. *significance level*) je postavljena na  $P=0.05$ .



## **4. REZULTATI**

U ovom istraživanju sudjelovalo je 13 ispitanika, svaki od njih sa dijagnozom parodontitisa stadija III ili IV. Od toga 8 u prvom pokusu i 5 u drugom pokusu. U prvom pokusu medijan dobi ispitanika bio je 56 godina života. 62,5% ispitanika bile su žene i 37,5% ispitanika muškarci. Od čimbenika rizika za parodontitis 62,5% ljudi su pušači i samo jedna osoba (12,5%) ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za parodontitis (Tablica 3). U drugom pokusu medijan dobi ispitanika je 44 godine života, 40% ispitanika su žene i 60% muškarci. 80% ispitanika drugog pokusa su pušači i 40% ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za parodontitis (Tablica 4).

**Tablica 3-** demografske karakteristike ispitanika prvog pokusa

	<b>Svi (N=8)</b>	<b>Ispitivana skupina(IP6)</b>	<b>Kontrolna skupina(CHX)</b>
Dob (medijan,IQR)	56 (36-67)	62 (53-67)	48 (36-61)
Spol (žene, N(%))	5 (62,5)	3 (75)	2 (50)
Spol(muškarci ,N(%))	3 (37,5)	1 (25)	2 (50)
Pušenje (N(%))	5 (62,5)	3 (75)	2 (50)
Obiteljska anamneza(N(%))	1 (12,5)	0 (0)	1 (25)

\*obiteljska anamneza- ne ili nepoznata

**Tablica 4-** demografske karakteristike ispitanika drugog pokusa

	<b>Svi (N=5)</b>
Dob (medijan,IQR)	44 (38-49)
Spol (žene, N(%))	2 (40)
Spol(muškarci ,N(%))	3 (60)
Pušenje (N(%))	4 (80)
Obiteljska anamneza(N(%))	2 (40)

\*obiteljska anamneza- ne ili nepoznata

Tablica 5 pokazuje kako nema statistički značajne razlike kod niti jednog od mjerenih parametara između kontrolne i ispitivane skupine, to jest da je postupak randomizacije bio uspješan.

**Tablica 5-** rezultati usporedbe ispitivane (IP6) i kontrolne skupine (CHX) prije intervencije

prije intervencije	Medijan (IQR)		<i>P</i>
	Ispitivana skupina(IP6)	Kontrolna skupina(CHX)	
PI(%)	0,72(0,26)	0,91(0,37)	0,43*
BOP(%)	0,79(0,07)	0,96(0,32)	0,31†
PD(mm)	4,07(0,77)	3,88(0,58)	0,23*
CAL(mm)	4,75(0,98)	4,45(1,63)	0,94*
SE(mm/h)	7(5,5)	8,5(4)	0,6*
CRP(mg/L)	2,3(5,5)	2,45(4,6)	0,9*
FIBRINOGEN(g/L)	3,8(0,45)	3,85(0,8)	0,93*
GUK(mmol/L)	5,5(0,65)	5,05(0,35)	0,27*
pH urina	6(1,25)	5,75(0,5)	0,64†
Relativna volumna masa urina	1,02(0,01)	1,02(0,01)	0,81*

PI - plak indeks, BOP - krvarenje pri sondiranju, PD - dubina sondiranja, CAL - klinička razina pričvrstka, SE – sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, GUK - glukoza u krvi

†-Mann-Whitney U test

\*- student T test

U Tablici 6 prikazani su parodontološki i laboratorijski parametri ispitanika koji su primili nekiruršku terapiju parodontitisa uz dodatno korištenje 0,2% klorheksidina. Vrijednosti indeksa plaka i prosječne dubine sondiranja bile su statistički značajno niže nakon terapije ( $P=0,03$ ,  $P=0,02$ ).

**Tablica 6-** Parodontološki i laboratorijski parametri ispitanika prije i nakon nekirurške terapije uz dodatno korištenje 0,2% CHX.

Kontrolna skupina	Medijan (IQR)		<i>P</i>
	Prije terapije	Poslije terapije	
PI(%)	0,91(0,37)	0,55(0,35)	<b>0,03*</b>
BOP(%)	0,96(0,32)	0,42(0,43)	0,18 †
PD(mm)	3,88(0,58)	2,49(0,79)	<b>0,02*</b>
CAL(mm)	4,45(1,63)	3,19(2,1)	0,2 †
SE(mm/h)	8,5(4)	5,5(3)	0,3*
CRP(mg/L)	2,45(4,6)	2,55(3,5)	0,52*
FIBRINOGEN(g/L)	3,85(0,8)	3,65(0,7)	0,32*
GUK(mmol/L)	5,05(0,35)	5,1(0,5)	0,86*
pH urina	5,75(0,5)	5,5(1)	1†
Relativna volumna masa urina	1,02(0,01)	1,03(0,02)	0,16*

PI - plak indeks, BOP - krvarenje pri sondiranju, PD - dubina sondiranja, CAL - klinička razina pričvrstka, SE – sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, GUK - glukoza u krvi

\*- upareni T-test

†- Wilcoxon test

Rezultati usporedbe ispitivane skupine prije i nakon primjene nekirurške terapije uz dodatak IP6 pokazuju statistički značajnu razliku u mjerenju krvarenja pri sondiranju ( $P=0,01$ ), međutim ostali mjereni parametri nisu pokazali statistički značajnu razliku. (Tablica 7)

**Tablica 7-** Parodontološki i laboratorijski parametri ispitanika prije i nakon nekirurške terapije uz dodatno korištenje IP6.

Ispitivana skupina	Medijan (IQR)		<i>P</i>
	Prije terapije	Poslije terapije	
PI(%)	0,72(0,26)	0,6(0,18)	0,37*
BOP(%)	0,79(0,07)	0,27(0,2)	<b>0,01*</b>
PD(mm)	4,07(0,77)	3,43(1,19)	0,07*
CAL(mm)	4,75(0,98)	4,83(1,5)	0,59*
SE(mm/h)	7(5,5)	9,5(15,5)	0,33*
CRP(mg/L)	2,3(5,5)	1(2,3)	0,19*
FIBRINOGEN(g/L)	3,8(0,45)	3,8(0,35)	0,36†
GUK(mmol/L)	5,5(0,65)	4,75(1,2)	0,06*
pH urina	6(1,25)	5,75(0,5)	0,59†
Relativna volumna masa urina	1,02(0,01)	1,03(0,01)	0,86†

PI - plak indeks, BOP - krvarenje pri sondiranju, PD - dubina sondiranja, CAL - klinička razina pričvrstka, SE – sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, GUK - glukoza u krvi

†-Wilcoxon test

\*-upareni T-test

Tablica 8 prikazuje usporedbu rezultata ispitivane skupine kod koje je primijenjen IP6 i kontrolne skupine kod koje je primijenjen klorheksidina. Između dvije skupine nema statistički značajne razlike u mjerenim parametrima nakon provedene terapije.

**Tablica 8-** rezultati usporedbe ispitivane(IP6) i kontrolne(CHX) skupine nakon provedene terapije

poslije intervencije	Medijan (IQR)		<i>P</i>
	Ispitivana skupina(IP6)	Kontrolna skupina(CHX)	
PI(%)	0,6(0,18)	0,55(0,35)	0,99*
BOP(%)	0,27(0,2)	0,42(0,43)	0,42*
PD(mm)	3,43(1,19)	2,49(0,79)	0,12*
CAL(mm)	4,83(1,5)	3,19(2,10)	0,31†
SE(mm/h)	9,5(15,5)	5,5(3)	0,41*
CRP(mg/L)	1(2,3)	2,55(3,5)	0,52*
FIBRINOGEN(g/L)	3,8(0,35)	3,65(0,7)	0,46†
GUK(mmol/L)	4,75(1,2)	5,1(0,5)	0,39*
pH urina	5,75(0,5)	5,5(1)	0,87†
Relativna volumna masa urina	1,03(0,01)	1,03(0,02)	0,88†

PI - plak indeks, BOP - krvarenje pri sondiranju, PD - dubina sondiranja, CAL - klinička razina pričvrstka, SE – sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, GUK - glukoza u krvi

†-Mann-Whitney U test

\*-student T-test

Rezultati drugog pokusa u kojem je inozitol heksafosfat primijenjen prije mehaničke nekirurške terapije u trajanju od dva tjedna pokazuju statistički značajno smanjenje u lokalnim parametrima (plak indeks( $P=0,04$ ), krvarenje pri sondiranju( $P=0,03$ ) i dubina sondiranja( $P=0,01$ )), međutim ne pokazuju statistički značajnu razliku u sistemskim parametrima upale.(Tablica 9)

**Tablica 9-** Parodontološki i laboratorijski parametri kod skupine kod koje je IP6 primijenjen prije terapije.

drugi pokus	Medijan (IQR)		$p^*$
	Prije terapije	Poslije terapije	
PI(%)	0,89(0,05)	0,56(0,1)	<b>0,04*</b>
BOP(%)	0,68(0,14)	0,38(0,23)	<b>0,03*</b>
PD(mm)	4,08(0,65)	2,68(0,98)	<b>0,01*</b>
CAL(mm)	4,57(0,96)	3,69(0,28)	0,19*
SE(mm/h)	5(4)	4(8)	0,58*
CRP(mg/L)	1,7(1,4)	1,7(2,5)	0,37†
FIBRINOGEN(g/L)	2,7(0,8)	2,7(0,8)	0,37*
GUK(mmol/L)	5,3(1,6)	5(1,3)	0,24*
pH urina	5,5(0,5)	6(0,5)	0,21*
Relativna volumna masa urina	1,02(0,01)	1,02(0,01)	0,79†

PI - plak indeks, BOP - krvarenje pri sondiranju, PD - dubina sondiranja, CAL - klinička razina pričvrstka, SE – sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, GUK - glukoza u krvi

†-Wilcoxon test

\*-upareni T-test

## **5. RASPRAVA**



Cilj ovog istraživanja bio je izmjeriti učinak inozitol heksafosfata u usporedbi sa primjenom klorheksidina (0,2%) i to je prvo kliničko istraživanje koje primjenjuje inozitol

heksafosfat kao moguću kemijsku potporu mehaničkoj terapiji parodontitisa. Istraživanje se temelji na ispitivanje učinka inozitol heksafosfata na glavne parodontološke parametre upale i sistemske parametre upale iz krvi i urina u usporedbi sa učinkom klorheksidina kao do sad zlatnog standarda u sklopu inicijalne parodontne terapije (9). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da iako inozitol heksafosfat ima lokalni učinak, nije pokazao značajno bolji učinak u odnosu na klorheksidin kada se koristio kao dodatak nekirurškoj mehaničkoj terapiji težih oblika parodontitisa.

Zlatni standard terapije parodontnih bolesti uzrokovanih bakterijskim biofilmom je mehaničko uklanjanje mekih i tvrdih supra i subgingivnih naslaga uz kemijsku potporu 0,2% klorheksidinom u obliku tekućine za ispiranje usta koja se koristi nakon mehaničke terapije u trajanju od 14 dana. Ovakav protokol ima snažne dokaze učinkovitosti kroz mnogobrojna istraživanja kao i dugotrajnu kliničku praksu te je prvi korak terapije parodontitisa opisan u aktualnim smjernicama za liječenje parodontnih bolesti (8).

U nastojanju da se istraže i druge molekule koje bi mogle biti učinkovite u suportivnoj kemijskoj kontroli plaka inozitol heksafosfat dobro poznata molekula u nutricionizmu, sve više se istražuje njegova učinkovitost kako u različitim granama medicine tako i u dentalnoj medicini (12). Prema dostupnoj literaturi do sad je dokazan učinak inozitol heksafosfata u endodonciji kao irigans za korijenske kanale, implantologiji kao modifikator površine implantata i u sredstvima za održavanje oralne higijene (12).

Podaci usporedbe ispitivane i kontrolne skupine prije intervencije pokazuju da nema statistički značajne razlike između dvije skupine, što je i očekivano jer su dvije skupine ispitanika po mjerenim parametrima uvjetovano bolešću parodontitisa slične. Također, ovakav nalaz potvrđuje da je randomizacija uspješno provedena.

Nadalje, usporedba podataka prije i poslije intervencije ispitivane skupine pokazuje statistički značajno smanjenje u krvarenju pri sondiranju. Takav rezultat može se objasniti protuupalnim učinkom inozitol heksafosfata koji je dokazan u studiji Liu i sur. Kada je primijenjen na životinjskom modelu pokazan značajan protuupalni učinak u usporedbi sa nesteroidnim antireumaticima, iako je u istoj studiji učinak ibuprofena bio veći (11).

Usporedba podataka kontrolne skupine pokazuje statistički značajno smanjenje plak indeksa i dubine sondiranja. Smanjenje plak indeksa potvrđuje djelovanje mehaničke terapije prije svega, ali i klorheksidina (0,2%) protiv adherencije plaka (9).

Podaci nakon intervencije kontrolne i ispitivane skupine ne pokazuju statistički značajnu razliku, što navodi na zaključak da je opravdano korištenje inozitol heksafosfata u kombinaciji sa nekirurškom parodontološkom terapijom u svrhu smanjenja upalnog odgovora tkiva, ali ne očekujemo djelovanje na plak, što je suprotno rezultatima istraživanja koje je pokazalo antimikrobni učinak inozitol heksafosfata (15). Korištenje klorheksidina potkrepljuju godine korištenja u kliničkoj praksi i godine istraživanja, tako da će biti potrebno dodatno istražiti inozitol heksafosfat da bi se smatrao dostojnom zamjenom.

S obzirom na sistemski protuupalni učinak koji smo promatrali, rezultati nisu pokazali nikakvu statistički značajnu razliku prije i poslije primijene terapije.

U trećoj skupini primarni fokus istraživanja bili su sistemski parametri upale, međutim ni u trećoj skupini ne vidi se statistički značajna razlika u sistemskim parametrima upale prije i poslije uzimanja inozitol heksafosfata četrnaest dana. Takav nalaz mogao bi se objasniti prekratkim vremenskim odmakom između dva mjerenja sistemskih parametara. Vrijeme između dva mjerenja je bilo dva tjedna zbog nemogućnosti daljnjeg odgađanja primjene nekirurške mehaničke terapije parodontitisa zbog koje su pacijenti došli specijalistu parodontologu. Kliničko istraživanje autora Sanchis i sur. na pacijentima sa dijabetesom tip II pokazuje rezultate u stvaranju uznapredovalih produkata glikacije uz primjenu inozitol heksafosfata nakon primjene od dvanaest tjedana, što govori u prilog tome da je potrebno dodatno vrijeme da bi se vidjele promjene sistemskih parametara(16).

Ograničenja ovog istraživanja su malen broj ispitanika i kratko vrijeme između mjerenja sistemskih parametara. Dodatno, trebalo bi razmotriti prilikom dizajniranja sličnog istraživanja uključiti samo nepušače u istraživanje kako bi se isključio efekt pušenja na maskiranje parametara upale (17). Za donošenje definitivnog zaključka o ulozi inozitol heksafosfata u terapiji parodontitisa potrebna su dodatna istraživanja koja bi uključila više ispitanika, proširila vremenski raspon uzimanja inozitol heksafosfata i integrirala dosadašnje znanje o primjeni inozitol heksafosfatu.

U budućim razmatranjima može se razmišljati o kombiniranoj terapiji klorheksidina i inozitol heksafosfata. Problemi takve primjene mogli bi biti moguće interakcije dvije molekule. Treba uzeti u obzir ima li takvih interakcija, ako da, je li djelovanje poništeno ili pojačano. Također, prije svega potrebno je otopiti ih u istoj otopini. Kombinirana terapija do sada nije isprobana, stoga bi zahtijevala *in vitro* istraživanja prije same primjene u kliničkoj terapiji. Prikazani rezultati ovog istraživanja gdje klorheksidin djeluje na indeks plaka i dubinu sondiranja, a inozitol heksafosfat na krvarenje pri sondiranju navode na pitanje bi li bili komplementarni u terapiji parodontitisa.

## **6. ZAKLJUČCI**

## **6.1. Zaključci istraživanja**

1. Inozitol heksafosfat kao dodatak mehaničkoj nekirurškoj terapiji ne poboljšava uspjeh liječenja parodontitisa trećeg i četvrtog stadija u usporedbi sa mehaničkom nekirurškom terapijom sa dodatkom klorheksidina što je potvrdilo postavljenu hipotezu.

2. Inozitol heksafosfat nema značajan učinak na sistemske parametre upale primijenjen kao dodatak nekirurškoj parodontološkoj terapiji.

## **7. LITERATURA**

1. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J* [Internet]. prosinac 2021.;71(6):462–76. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020653920365606>
2. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *J Periodontol* [Internet]. prosinac 2005.;76(12):2187–93. Dostupno na: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/jop.2005.76.12.2187>
3. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, i ostali. 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* [Internet]. 20. lipanj 2018.;45(S20). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12946>
4. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, i ostali. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet* [Internet]. srpanj 2019.;394(10194):249–60. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619311468>
5. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P, i ostali. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* [Internet]. 03. ožujak 2020.;47(3):268–88. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13189>
6. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, i ostali. Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: Summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe. *Eur J Gen Pract* [Internet]. 31. prosinac 2024.;30(1). Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13814788.2024.2320120>
7. Liu S, Dashper SG, Zhao R. Association Between Oral Bacteria and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yu J, urednik. *J Alzheimer’s Dis* [Internet]. 03. siječanj 2023.;91(1):129–50. Dostupno na: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-220627>
8. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, i ostali. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* [Internet]. 27. srpanj 2020.;47(S22):4–60. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13290>
9. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000* [Internet]. 23.

- listopad 1997.;15(1):55–62. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x>
10. Maga JA. Phytate: its chemistry, occurrence, food interactions, nutritional significance, and methods of analysis. *J Agric Food Chem* [Internet]. 01. siječanj 1982.;30(1):1–9. Dostupno na: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00109a001>
  11. Sudheer Kumar M, Sridhar Reddy B, Kiran Babu S, Bhilegaonkar PM, Shirwaikar A, Unnikrishnan MK. Antiinflammatory and antiulcer activities of phytic acid in rats. *Indian J Exp Biol* [Internet]. veljača 2004.;42(2):179–85. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282951>
  12. Druzijanic A, Kovic M, Roguljic M, Cigic L, Majstorovic M, Vucenic I. Application of Inositol Hexaphosphate and Inositol in Dental Medicine: An Overview. *Biomolecules* [Internet]. 31. svibanj 2023.;13(6):913. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/6/913>
  13. McClure FJ. Further Studies on the Cariostatic Effect of Organic and Inorganic Phosphates. *J Dent Res* [Internet]. 09. ožujak 1963.;42(2):693–9. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00220345630420021801>
  14. Aryal A. C. S, Nassar M, Rani K. G. A, Al-Rawi AM, Nassar R, Islam MS. Phytic acid effect on periodontal ligament fibroblast: An in-vitro study. *Viegas CAA, urednik. PLoS One* [Internet]. 14. prosinac 2023.;18(12):e0295612. Dostupno na: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0295612>
  15. Puvvada S, Latha P, KB J, K Selvan A. Comparative assessment of chelating and antimicrobial efficacy of phytic acid alone and in combination with other irrigants. *Int J Appl Dent Sci*. 2017.;3(2):19–22.
  16. Sanchis P, Rivera R, Berga F, Fortuny R, Adrover M, Costa-Bauza A, i ostali. Phytate Decreases Formation of Advanced Glycation End-Products in Patients with Type II Diabetes: Randomized Crossover Trial. *Sci Rep* [Internet]. 25. lipanj 2018.;8(1):9619. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29941991>
  17. RÖSING CK, GOMES SC, CARVAJAL P, GÓMEZ M, COSTA R, TOLEDO A, i ostali. Impact of smoking on gingival inflammation in representative samples of three South American cities. *Braz Oral Res* [Internet]. 2019.;33. Dostupno na: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-83242019000100269&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242019000100269&tlng=en)

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:**

Cilj istraživanja bio je utvrditi ima li inozitol heksafosfat kao dodatak mehaničkoj nekirurškoj terapiji značajniji učinak u liječenju parodontitisa trećeg i četvrtog stadija u usporedbi s klorheksidinom, te ispitati učinak primjene inozitol heksafosfata na sistemske parametre upale.

**Materijali i metode:**

Istraživanje je provedeno kao randomizirani klinički pokus. Sudjelovalo je 13 ispitanika s dijagnozom parodontitisa trećeg i četvrtog stadija. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva skupina (N=4) koristila je inozitol heksafosfat nakon provedene mehaničke nekirurške terapije, druga skupina (N=4) koristila je klorheksidin nakon provedene nekirurške mehaničke terapije, dok je treća skupina (N=5) koristila inozitol heksafosfat prije mehaničke terapije. Parametri mjereni u istraživanju bili su: dubina sondiranja (PD), razina kliničkog pričvrstka (CAL), indeks plaka (PI), krvarenje pri sondiranju (BoP), glukoza u krvi (GUK), sedimentacija (SE), fibrinogen i C reaktivni protein (CRP), pH urina i relativna volumna masa urina.

**Rezultati:**

Primjena klorheksidina nakon nekirurške parodontološke terapije pokazuje statistički značajno smanjenje indeksa plaka ( $P=0,03$ ) i dubine sondiranja ( $P=0,02$ ), dok primjena inozitol heksafosfata pokazuje statistički značajno smanjenje krvarenja pri sondiranju ( $P=0,01$ ). U usporedbi rezultata obje skupine nakon provedene terapije nema statistički značajne razlike između prve dvije skupine. Rezultati treće skupine ispitanika ne pokazuju statistički značajan učinak na sistemske parametre upale, međutim pokazuju statistički značajan učinak na plak indeks ( $P=0,04$ ), krvarenje pri sondiranju ( $P=0,03$ ) i dubinu sondiranja ( $P=0,01$ ).

**Zaključak:**

Rezultati istraživanja pokazali su da inozitol heksafosfat nema značajniji učinak u liječenju parodontitisa trećeg i četvrtog stadija kao dodatak nekirurškoj parodontološkoj terapiji u usporedbi s primjenom klorheksidina. Također, inozitol heksafosfat nema značajan učinak na sistemske parametre upale primijenjen prije nekirurške parodontološke terapije. Potrebna su dodatna istraživanja da bi se ovi zaključci potvrdili.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:**

Impact of inositol hexaphosphate in addition to mechanical nonsurgical periodontal therapy – randomized clinical trial

**Research objective:**

The aim of this study was to examine whether inositol hexaphosphate in addition to nonsurgical mechanical periodontal therapy has a significant effect in therapy of third and fourth stage periodontitis compared to chlorhexidine. Additionally the effect of administering inositol hexaphosphate on systemic inflammation parameters was examined.

**Materials and methods:**

The study was conducted as randomized clinical trial. 13 participants were included, all with stage three and four periodontitis. Participants were divided into three groups. First group (N=4) used inositol hexaphosphate after mechanical nonsurgical periodontal therapy. The second group (N=4) used chlorhexidine after nonsurgical mechanical periodontal therapy. The third group (N=5) used inositol hexaphosphate before the mechanical nonsurgical periodontal therapy. Parameters measured in this study were probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), plaque index (PI), bleeding on probing (BOP), blood glucose level (GUK), sedimentation (SE), fibrinogen, and C reactive protein (CRP), pH of urine and relative volume mass of urine.

**Results:**

Use of chlorhexidine after nonsurgical mechanical periodontal therapy showed a statistically significant reduction in plaque index ( $P=0,03$ ) and probing depth ( $P=0,02$ ), while use of inositol hexaphosphate showed statistically significant reduce in bleeding on probing ( $P=0,01$ ). In comparison results of the first two groups showed no statistically significant difference. The results of the third group of participants showed no statistically effect on systemic inflammation parameters, while it showed statistically significant effect on plaque index ( $P=0,04$ ), bleeding on probing ( $P=0,03$ ) and probing depth ( $P=0,01$ ).

**Conclusion:**

ReThe study shows that inositol hexaphosphate does not have a greater significance in therapy of third and fourth stage periodontitis in addition to nonsurgical mechanical periodontal therapy compared to use of chlorhexidine. Also, inositol hexaphosphate does not have a significant effect on systemic parameters of inflammation, administered before the nonsurgical mechanical periodontal therapy. More research is needed in order to confirm this conclusion.