

# Potpunost izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao intervencijama u kliničkim istraživanjima nekirurške terapije parodontitisa

---

Šošić, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:171:527930>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-04**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ANTONIO ŠOŠIĆ**

**POTPUNOST IZVJEŠTAVANJA O ANTISEPTIČKOJ I  
ANTIBIOTSKOJ TERAPIJI KAO INTERVENCIJAMA U  
KLINIČKIM ISTRAŽIVANJIMA NEKIRURŠKE TERAPIJE  
PARODONTITISA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**dr. sc. Marija Roguljić, dr. med. dent.**

**Split, srpanj, 2021**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Definicija parodontitisa .....	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Čimbenici rizika.....	3
1.4. Klasifikacija parodontnih bolesti i stanja .....	4
1.4.1. Podjela parodontitisa na stadije bolesti .....	4
1.4.2. Podjela parodontitisa na razrede bolesti .....	4
1.5. Dijagnostika parodontitisa .....	4
1.6. Liječenje parodontitisa.....	5
1.6.1. Sistemska faza .....	6
1.6.2. Inicijalna faza .....	6
1.6.2.1. Protokol inicijalne terapije .....	6
1.6.3. Korektivna faza .....	7
1.6.4. Potporna faza .....	7
1.6.5. Smjernice za primjenu antiseptika u liječenju parodontitisa .....	8
1.6.6. Smjernice za primjenu antibiotika u liječenju parodontitisa .....	8
1.7. Predložak za opis i primjenjivost intervencija (TIDieR) – definicija i važnost u dentalnoj medicini .....	10
<b>2. CILJ I HIPOTEZA .....</b>	<b>13</b>
2.1. Cilj istraživanja.....	14
2.2. Hipoteza istraživanja .....	14
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>15</b>
3.1. Kvaliteta opisa propisivanja antiseptičke i antibiotske terapije.....	16
3.1.1. Ustroj istraživanja.....	16

3.1.2. Ishodi istraživanja.....	16
3.1.3. Uzorak i kriteriji uključenja.....	17
3.1.4. Prikupljanje podataka iz registra <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	18
3.2. Unos podataka i statistička raščlamba .....	18
3.3. Etička načela.....	18
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>19</b>
4.1. Klinička istraživanja nekirurške terapije parodontitisa s antiseptičkom terapijom kao dodatnom intervencijom: obilježja istraživanja i opis intervencije .....	20
4.2. Klinička istraživanja nekirurške terapije parodontitisa s antibiotskom terapijom kao dodatnom intervencijom: obilježja istraživanja i opis intervencije .....	27
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>32</b>
5.1. Potpunost izvještavanja o primjeni oralnih antiseptika prema smjernicama TIDieR provjernog popisa .....	36
5.2. Potpunost izvještavanja o primjeni sistemskih antibiotika prema smjernicama TIDieR provjernog popisa .....	37
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>40</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>42</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>49</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>52</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>55</b>
<b>11. PRIVITAK.....</b>	<b>57</b>

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svima koji su pomogli pri ostvarivanju ovog istraživanja i pisanju rada:*

*dr. sc. Mariji Roguljić, spec. parodontologije*

*dr. sc. Diani Jurić, mag. pharm.*

*dr. med. dent. Petri Stazić*

*prof. dr. sc. Ani Marušić*

*Prvenstveno se želim zahvaliti mojoj mentorici, dr. sc. Mariji Roguljić, na podršci i pomoći bez koje ne bi bilo moguće napraviti ovaj rad. Hvala na iznimnoj nesebičnosti, na beskonačnoj energiji, stručnosti i strpljenju. Iznimno sam ponosan što sam Vaš prvi diplomant.*

*Hvala mojim roditeljima, za svu ljubav i podršku koju su mi pružili otkako znam za sebe, a posebno sam zahvalan na ljubavi i strpljenju moje majke Tanje. Hvala Vam što ste svoju skromnost, marljivost i dobrotu usadili u mene, brata i sestru.*

*Hvala mome bratu Tinu i sestri Ani Martini.*

*Hvala ostatku moje obitelji i mojim prijateljima, koji su mi poput braće.*

*Hvala prijateljima Toniju i Antoneli za lijepu uspomenu kroz ovih šest godina studija.*

*Hvala mojoj Tei, istinskoj podršci iz sjene.*

*Hvala mome doktoru i prijatelju, dr. med. dent. Zvonimiru Isteniću, na nesebičnom dijeljenju iskustva i znanja, na svakoj pruženoj prilici te rečenici.*

*Konačno, najveća hvala mome ocu Martinu, koji se trenutno bori s opakom bolešću, ali je jači od nje. Želim da znaš kako si oduvijek moja motivacija. Svaka odlična ocjena, svaki odlazak u knjižnicu, svaki uspjeh bio je tu zbog tebe, zato što znam koliko si ponosan na mene i koliko si žrtvovao kako bih postao ono što sam danas. Ovaj rad posvećujem tebi ćaća.*

## POPIS KRATICA

BoP – indeks krvarenja pri sondiranju (engl. *bleeding on probe*)

CAL – klinički gubitak pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*)

CONSORT – smjernice za poboljšanje izvještaja o kliničkim istraživanjima (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*)

EMA – Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*)

EQUATOR – smjernice za poboljšanje kvalitete i transparentnosti istraživanja u zdravstvu (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*)

FDA – američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

INN – međunarodni nezaštićeni naziv (engl. *international non-proprietary name*)

IPD – individualni sirovi podatci (engl. *individual participant data*)

NCT – identifikacijski broj dodijeljen kliničkome istraživanju prilikom registracije u registru *ClinicalTrials.gov* (engl. *National Clinical Trial number*)

OSA – opstruktivna apneja spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*)

SPIRIT – smjernice za izvještavanje o protokolima intervencijskih kliničkih istraživanja (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*)

STROBE – smjernice za izvješavanje opservacijskih istraživanja u epidemiologiji (engl. *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)

TIDieR – predložak za opis i primjenjivost intervencija (engl. *Template for Intervention Description and Replication*)

TNF – tumor nekrotizirajući faktor (engl. *tumor necrosis factor*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija parodontitisa

Pod pojmom parodont podrazumijevaju se tkiva koja tvore potporni aparat zuba: gingiva, cement zuba, parodontni ligament te prava alveolarna kost. Funkcija parodonta je smještaj te očuvanje položaja zuba unutar maksile i mandibule.

Parodontitis je kronična upalna bolest uzrokovana infekcijom potpornih tkiva zuba. Infekcija započinje kolonizacijom tvrdih zubnih površina komenzalnim mikroorganizmima usne šupljine koji omogućuju vezanje i rast male grupe pretežno gram-negativnih anaerobnih bakterija i spiroheta te na taj način nastaje oralni biofilm (1, 2). Organizam, kao odgovor na infekciju uzrokovanu mikroorganizmima iz biofilma, stvara upalu koja razara potporna tkiva zuba (3). Stoga, parodontitis obilježava proces gubljenja potpornog aparata zuba.

Glavna obilježja parodontnih bolesti odnose se na gubitak parodontne potpore zuba koja se objektivno može procijeniti indeksom kliničkog gubitka pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*, CAL) i radiografskom procjenom gubitka alveolarne kosti, postojanjem parodontnih džepova te prisutnošću krvarenja gingive (4).

Bitno je naglasiti da pod pojmom „parodontne bolesti“ razlikujemo dva osnovna klinička entiteta: gingivitis, koji predstavlja reverzibilni i blaži oblik bolesti ograničen na gingivu te parodontitis, ireverzibilni oblik bolesti koji zahvaća sve navedene strukture potpornog aparata zuba te uzrokuje trajni gubitak parodontnih tkiva. Parodontitis se kao kronična upalna bolest višestruke etiologije često razvija od gingivitisa, te značajan broj pacijenata ne zatraži pravovremenu pomoć doktora dentalne medicine, zato što su rani stadiji parodontnih bolesti često asimptomatski (3). Ukoliko bolest nije pravovremeno prepoznata i liječena, može dovesti do gubitka zuba, premda se ista često može spriječiti, zaustaviti te liječiti.

## 1.2. Epidemiologija

Novija istraživanja ukazuju na to da je teži oblik parodontitisa šesta najučestalija bolest na svijetu, s ukupnom prevalencijom od 11.2% te 743 milijuna ljudi koji su zahvaćeni tom bolešću, a sama parodontna bolest se povećala za 57.3% od 1990. do 2010. godine (3). Ukupna prevalencija parodontitisa povećava se s godinama, s oštrim rastom incidencije kod odraslih osoba između 30. i 40. godine života (3). Kako se život modernog čovjeka produljio, a sukladno tome i dugotrajnost zuba prisutnih u usnoj šupljini, samim time će i taj problem bivati sve značajniji. Odrasla populacija, koja je najčešće zahvaćena ovom bolešću, u riziku je od višestrukog gubitka zubi, ali i gubitka ili narušavanja fonetske, estetske te mastikatorne funkcije (3).



### 1.3. Čimbenici rizika

Biofilm na supragingivnoj te subgingivnoj površini zuba, primarni je uzrok upalnih stanja koja dovode do parodontnih bolesti. Ispravno provođenje oralne higijene radi se s ciljem uklanjanja biofilma sa zubnih površina te prevencije nastanka zubnog kamenca, a posljedično tome nepravilno, neredovito te nepotpuno održavanje i provođenje oralne higijene smatra se glavnim i najčešćim čimbenikom rizika za oboljenje od parodontnih bolesti (3).

Socijalno ponašanje (konzumiranje duhanskih preparata), pozitivna obiteljska anamneza te sistemske bolesti navode se kao preostali determinirajući čimbenici rizika za pojavnost parodontitisa.

Pušenje cigareta, prema kliničkim te *in vitro* istraživanjima, nepobitno negativno utječe na parodontno zdravlje (5). Pušenje mijenja imunološki odgovor organizma, smanjuje promjer krvnih žila koje opskrbljuju gingivu te usporava cijeljenje rane (6). Pušači razvijaju teže oblike parodontitisa te imaju lošije ishode nekirurške i kirurške terapije parodontitisa u odnosu na nepušače (7-9).

Osim pušenja, drugi važni čimbenik rizika za parodontitis jest dijabetes melitus. Funkcija imunoloških stanica, uključujući monocite, neutrofile i makrofage promijenjena je kod pacijenata oboljelih od dijabetesa. Zbog pojačanog stvaranja TNF-a (engl. *tumor necrosis factor*) kod dijabetičara, od strane perifernih krvnih monocita, produljen je protuupalni odgovor domaćina na patogene nokse (10). Sposobnost fibroblasta za cijeljenje rana izravno je smanjena zbog visoke razine glukoze u gingivnoj krevikularnoj tekućini, a mehanizmom spriječavanja stvaranja pričvrstka te onemogućavanjem širenja ovih stanica koje su nužne za normalno cijeljenje rane te tkiva. Sasvim je jasno i dokazano kako dijabetes povećava rizik od parodontoloških bolesti te kako je ta veza dvosmjerna, odnosno i parodontitis utječe na kontrolu dijabetesa (10, 11).

Pozitivna obiteljska anamneza, zbog genetskog nasljeđivanja, povećava rizik pojedinca za oboljenje od parodontnih bolesti. Istraživanja na jednojajčanim blizancima dokazala su povezanost između genetskog nasljeđa te parodontnih oboljenja. Međutim, potrebni su i drugi čimbenici rizika uz genetsko nasljeđe kako bi se razvila parodontna bolest (12).

Sistemske bolesti su također čimbenik rizika za razvijanje parodontnih bolesti, što se vrlo jasno može zaključiti iz najnovije klasifikacije parodontnih bolesti i stanja iz 2017. godine (13). Bolesti poput bubrežnih, kardiovaskularnih, reumatoidnog artritisa, opstruktivne apneje spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) te stanja poput trudnoće, pretilosti, menopauze i osteoporoze, također se smatraju čimbenicima rizika (3).

#### **1.4. Klasifikacija parodontnih bolesti i stanja**

Sve do 2017. godine, kada je donesena nova klasifikacija, parodontitis se klasificirao kroz četiri oblika prema klasifikaciji iz 1999. godine: 1) nekrotizirajući, 2) kronični, 3) agresivni, 4) parodontitis kao manifestacija sistemskih stanja i bolesti (14).

Parodontne bolesti i stanja, prema novoj klasifikaciji iz 2017. godine, dijele se na: 1) parodontno zdravlje, gingivne bolesti i stanja, 2) parodontitis, 3) ostala stanja koja zahvaćaju parodont.

Parodontitis se dijeli na parodontitis u užem smislu, nekrotizirajuću parodontnu bolest te parodontitis kao manifestacija sistemskih bolesti. Jasno je vidljivo kako nova klasifikacija objedinjuje dosadašnji „kronični“ i „agresivni“ oblik parodontitisa u jednu kategoriju jer nema dovoljno dokaza da je riječ o dvije različite bolesti. S obzirom na lokalizaciju, parodontitis se i dalje dijeli na lokalizirani te generalizirani oblik. Novost je kategorizacija parodontitisa u razrede i stadije, ovisno o kriterijima kojima odgovara (13).

##### **1.4.1. Podjela parodontitisa na stadije bolesti**

Sustav stadija opisuje težinu i složenost bolesti. Postoje četiri kategorije: inicijalni parodontitis, umjereni parodontitis, uznapredovali parodontitis s vjerojatnošću dodatnog gubitka zuba te uznapredovali parodontitis s vjerojatnošću narušavanja žvačne funkcije zbog prekomjernog gubitka zubi. U **Privitku 1** prikazani su parametri za određivanje pripadnosti stadiju bolesti (4, 13).

##### **1.4.2. Podjela parodontitisa na razrede bolesti**

Podjela na razrede kliničaru pruža bolji uvid u stanje bolesti kod pojedinca i pomaže oko individualizacije plana liječenja. Također, zahvaljujući podjeli na razrede, navedenoj u **Privitku 2**, lako se uviđa brzina napredovanja bolesti (4, 13).

#### **1.5. Dijagnostika parodontitisa**

Gingivitis, često kao preteča parodontitisa, klinički se očituje upaljenom, natečenom te crvenom gingivom i najčešće je induciran naslagama zubnog plaka (15).

Parodontitis je uglavnom sporo progresivna bolest, koja ireverzibilno uništava tkivo. U ranim stadijima je ova bolest često bez simptoma i uglavnom bezbolna, stoga pacijenti nisu svjesni stanja dok se ne pojave neki znakovi već uznapredovalog ili terminalnog oblika bolesti kao što je povećana mobilnost zuba (11).

U kasnijim stadijima, klinički se uočava eritem i edem gingive, povlačenje zubnog mesa, krvarenje, neugodan zadah, pomičnost zuba, razmicanje zuba, gnojna sekrecija iz parodontnih džepova te naposljetku gubitak zuba. Neestetski crni trokuti koji kod zuba u donjoj čeljusti nastaju ispod, odnosno u gornjoj čeljusti iznad kontaktnih točaka zubi, posljedica su upravo povlačenja zubnoga mesa, a uzrok su smetnje kod većeg broja pacijenata (11). Kliničku sliku prati povećana dubina sondiranja, krvarenje prilikom sondiranja te gubitak kliničkog pričvrstka (CAL), dok rendgenski uočavamo horizontalni ili vertikalni gubitak alveolarne kosti.

Prije početka liječenja neophodno je obaviti prvi pregled pacijenta odnosno evaluaciju. Pacijentu se obično naloži da prilikom prvog pregleda terapeutu donese ortopantomogramsku snimku zuba obiju čeljusti. Zatim od strane administrativnog osoblja dobiva određene upitnike o općem i dentalnom zdravlju. Tek nakon toga pacijent susreće liječnika. Najvažnija faza prvog susreta u svrhu dijagnostike je parodontološki pregled, gdje liječnik prikuplja biometričke parametre na osnovu kojih donosi ispravnu dijagnozu (16).

Vrijednosti slijedećih parametara koje kliničar ustvrdi: dubina sondiranja, CAL, povećanje volumena gingive, prisutnost recesije, indeks krvarenja pri sondiranju (engl. *bleeding on probe*, BoP) te plak indeks, uz stupanj pomičnosti zuba te zahvaćenosti račvališta korjenova, doktoru dentalne medicine tj. specijalistu parodontologije pomažu pri donošenju ispravne dijagnoze te odluke o potrebi liječenja (16).

## 1.6. Liječenje parodontitisa

Parodontitis kao bolest ima i određene povoljne osobine, a to su da se može zaustaviti ili maksimalno usporiti tijekom bolesti ako se na vrijeme dijagnosticira, liječi te kontrolira. Prepoznavanje i kontrola sistemskih čimbenika rizika kod određenog pacijenta, poput pušenja cigareta i dijabetesa, veoma povoljno djeluje na prevenciju i uspješno liječenje bolesti (4, 17).

Rano dijagnosticirani parodontitis uspješno se liječi supragingivnom i subgingivnom instrumentacijom te rezultira manjim gubitkom zuba, u usporedbi s pacijentima koji su imali umjereni i uznapredovali parodontitis gdje je bila potrebna i korektivna, kirurška terapija (18).

Liječenje parodontitisa podrazumijeva provođenje više intervencija, stoga se provodi kao dobro definirani protokol te uključuje četiri faze: sistemsku, inicijalnu, korektivnu i fazu održavanja (19).

### **1.6.1. Sistemska faza**

Sistemska faza je prva faza liječenja koja uključuje procjenu sistemskog stanja pacijenta te faktora rizika za razvoj bolesti. Ona predmnijeva prikupljanje medicinsko-anamnestičkih podataka te upućivanje pacijenta u zdrave životne navike poput prestanka pušenja te uravnotežene prehrane (19).

### **1.6.2. Inicijalna faza**

Kauzalna, inicijalna ili nekirurška terapija druga je faza liječenja s ciljem uklanjanja glavnog etiološkog uzročnika bolesti, a to je bakterijski biofilm. Inicijalna terapija uključuje mehaničko uklanjanje supragingivnih i subgingivnih bakterijskih naslaga. Zbog iznimne učinkovitosti ova je terapija danas zlatni standard u liječenju parodontitisa (19). Osnovni protokol inicijalne terapije uključuje: 1) edukaciju i motivaciju pacijenta za provođenje oralne higijene, ali i upute u tehnike ispravnog provođenja oralne higijene, 2) uklanjanje supragingivnog i subgingivnog mikobnog biofilma i kamenca pažljivom i cjelovitom nekirurškom instrumentacijom. Ciljevi ove faze terapije su: prevenirati, zaustaviti, kontrolirati ili ukloniti parodontnu bolest. Brojni su čimbenici koji uvjetuju postizanje terapijskog cilja nekirurškog liječenja parodontitisa, među kojima se izdvajaju: stručna vještina i iskustvo liječnika, oprema kojom se provodi instrumentacija, usvojenost tehnike instrumentiranja, stupanj aktivnosti bolesti, morfološke osobine površine korijena zuba te razina osobne motivacije pacijenta (19). Kontrola plaka na različitim mjestima, vrsta zuba (broj korjenova) te pušenje mogu jako negativno utjecati na ishod nekirurškog liječenja parodontitisa. S obzirom na važnost i korist kauzalne terapije, opisan će se protokol iste. Prvenstveno treba naglasiti kako je poželjno individualno prilagoditi protokol nastojeći postići stanje u kojemu je pacijent oslobođen bakterijskog biofilma i kamenca tj. agenasa koji provociraju upalni odgovor i bolest (20).

#### **1.6.2.1. Protokol inicijalne terapije**

Različite škole diljem Europe (belgijska, švedska itd.) imaju svoje protokole koji se uglavnom razlikuju u broju posjeta (20). Postoje dokazi koji govore o tome kako ishod liječenja ne ovisi o vrsti provedbe terapije (4). Detaljnije će se opisati protokol koji uključuje tri posjeta unutar jednog tjedna s četvrtim posjetom nakon 30 dana. Prema nedavno publiciranim pregledima literature, preporuča se brzo obavljanje parodontološkog liječenja s ciljem očuvanja kvalitete liječenja te optimizacije ishoda.

Prvi posjet, koji traje dva sata, uključuje analizu radiološkog statusa cijele usne šupljine te upućivanje pacijenta u ispravno i detaljno održavanje oralne higijene. Zatim se unutar istog posjeta provodi nekirurška supragingivna i subgingivna instrumentacija svih zuba unutar usne šupljine po kvadrantima (gore desno, gore lijevo, dolje lijevo, dolje desno). Ovisno o broju zuba, kompletna instrumentacija može se napraviti u najviše dva posjeta (po dva kvadranta unutar jedne posjete). Danas se primarno koriste zvučni i ultrazvučni instrumenti uz pomoć ručnih, a ovisno o potrebama zbog različitog smještaja i vrste zuba. Instrumentacija uključuje supragingivnu te subgingivnu površinu zuba (21).

U drugom posjetu pacijenta se remotivira te se kontrolira kvaliteta provođenja oralne higijene. Unutar ovog posjeta, koji traje jedan sat, provodi se supragingivna i subgingivna instrumentacija po kvadrantima ukoliko se nisu svi kvadranti obradili u prvoj posjeti.

Treći posjet traje jedan sat. Ponovno se prati i procjenjuje stupanj pacijentovog provođenja oralne higijene te se po potrebi prilagođavaju sredstva za održavanje iste. Kliničar detaljno i oprezno provjeri moguću prisutnost zaostalog zubnog kamenca, posebno na mjestima koja su bila pod velikom upalom. Ta mjesta, ukoliko postoje, potrebno je iznova instrumentirati kako je već opisano. Na kraju treće posjete provodi se završno poliranje s ciljem uklanjanja hrapavosti zubnih površina i mogućih obojenja.

Četvrti posjet, koji je trideset dana nakon prvog, podrazumijeva slijedeće postupke: motivacija pacijenta prema procjeni uspješnosti provođenja oralne higijene, ponovna provjera postojanja rezidualnog kamenca te uklanjanje istog u tom slučaju, poliranje te plan kontrolnih pregleda na tromjesečnoj bazi (20).

### **1.6.3. Korektivna faza**

Korektivna faza, kao treća faza terapije, podrazumijeva provođenje kirurškog zahvata, a pristup može biti regenerativni ili resektivni. Ova faza terapije ne provodi se kod svih bolesnika, već samo onda kada kauzalna terapija nije dala željeni rezultat. Cilj kirurškog zahvata je poticanje regeneracije i cijeljenja parodonta (19).

### **1.6.4. Potporna faza**

Potporna faza ili faza održavanja obuhvaća sve redovne preglede bolesnika nakon kauzalne terapije. Mehanička kontrola bakterijskog biofilma i kamenca te remotivacija pacijenta za održavanje ispravne oralne higijene glavni je cilj potporne faze (19). Ova faza terapije je od ključnog značaja za dugoročni uspjeh liječenja (4). Najnovije smjernice preporučuju dogovoriti posjete pacijenata u intervalima od tri do najviše dvanaest mjeseci u

sklopu potporne parodontne skrbi (4). Procjena pacijentovog individualnog rizika i stanja parodonta nakon aktivne terapije treba biti okosnica planiranja potpornih posjeta (4).

### **1.6.5. Smjernice za primjenu antiseptika u liječenju parodontitisa**

U svrhu postizanja bolje kontrole upale parodontnih tkiva tijekom terapije parodontitisa, razmotrena je adjuvantna primjena određenih sredstava (22). Neka od danas najčešće korištenih sredstava za održavanje oralne higijene i za terapiju parodontnih bolesti navedena su u **Privitku 3** (23).

Najčešće korišten antiseptik kao dodatak liječenju parodontitisa jest klorheksidin. Klorheksidin je antiseptik širokog spektra koji djeluje na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije te neke lipofilne viruse (22). Negativno nabijena bakterijska površina jako privlači oslobođenu kationsku klorheksidinsku molekulu. Nakon adsorpcije integritet stanične membrane bakterije je narušen što rezultira prekidom funkcije bakterije. Klorheksidin ima produljenu supragingivnu substantivnost jer se može vezati na intraoralna meka i tvrda tkiva (22).

S ciljem dokazivanja navedenih tvrdnji, najčešće su istraživane otopine za ispiranje usne šupljine upravo one na bazi klorheksidina, ali su i najčešće upotrebljavane u raznim kliničkim situacijama. Trenutne smjernice nalažu kako se primjena antiseptika kao dodatku mehaničkoj instrumentaciji može uzeti u obzir, a naročito otopine koje su na bazi klorheksidina i to kroz ograničeni vremenski period te kod određenih slučajeva (4). Trenutno je nejasno treba li primjenu antiseptičkih otopina uvrstiti kao opću preporuku za inicijalnu terapiju parodontitisa (4).

### **1.6.6. Smjernice za primjenu antibiotika u liječenju parodontitisa**

Zajedno s mehaničkim uklanjanjem biofilma osim ispiranja usne šupljine oralnim antisepticima, u praksi se ponekad koriste i sistemski i lokalno primijenjeni antibiotici. Određene parodontnopatogene bakterije (*P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans*) mogu izbjeći obrambene snage organizma domaćina te mehaničko uklanjanje (24). Stoga, u određenim situacijama se pribjegava propisivanju antibiotske terapije (25, 26). Antibiotici pomažu boljoj eliminaciji mikroorganizama, a samo cijeljenje je ipak u domeni organizma domaćina. Nužno je naglasiti kako je primjena antibiotika adjuvantna terapija, a nikako zamjena za kauzalnu terapiju. Antibiotska terapija ne može nadomjestiti lošu mehaničku instrumentaciju jer je mehaničko uklanjanje naslaga od primarne važnosti. Bakterijski biofilm mora biti uklonjen ili reduciran u takvoj mjeri da se postigne korist antibiotskog djelovanja.

Antibiotici se mogu primijeniti u sistemskom obliku ili kroz topikalnu aplikaciju (24). Sistemskom primjenom antibiotika postiže se koncentracija u svim dijelovima tijela koji su vaskularizirani, pa tako i u parodontnim tkivima. Područje djelovanja stoga je šire, a izbor antibiotika vrši se prema patogenu. Međutim, negativna strana sistemske primjene je ta što je postignuta lokalna koncentracija u parodontnom tkivu niska, a zbog potrebnog određenog vremena uzimanja lijeka, postoji mogućnost eliminacije i korisnih nepatogenih bakterija uz popratne sistemske neželjene efekte. Baktericidni antibiotici nikada se ne smiju istodobno primjenjivati s bakteriostatskim antibioticima. U **Privitku 4** navedeni su antibiotici koji se koriste u sistemske primjeni zajedno (24, 27).

Rutinsko propisivanje sistemskih antibiotika, amoksiciklina i metronidazola, uz subgingivnu mehaničku instrumentaciju kod parodontoloških pacijenata se ne preporuča. Preporuka je snažna, a uzima u obzir utjecaj sistemskih antibiotika na pojavnost mikrobne antibiotske rezistencije te pacijentovo zdravlje (4).

Prema novim smjernicama za liječenje parodontitisa, antibiotska terapija ima vrlo sužene indikacije. Samo u slučajevima brzo napredujućih oblika parodontitisa koji se javljaju kod mlađih osoba, indicirano je propisati kombinaciju amoksicilina i metronidazola (npr. generalizirani parodontitis III stadija kod mlađih odraslih osoba) (4).

Vezano uz sam odabir antibiotika, temeljne spoznaje navode rezultate meta-analize koji su prikazali statistički značajno bolji ishod liječenja kod subgingivne instrumentacije uz sistemsku primjenu metronidazola i amoksiciklina (4). Nakon šest te dvanaest mjeseci praćenja rezultat je bio statistički značajno veći postotak zatvaranja džepova. Primijećen je dodatni učinak metronidazola i amoksiciklina u vidu smanjenja dubine sondiranja te povećanja dobitka kliničkog pričvrstka kod početno dubljih džepova nego kod onih umjerenih. Procjenjuje se povećanje utjecaja od 40 do 50% na smanjenje dubine sondiranja kod sistemske primjene ovih dvaju antibiotika uz subgingivnu instrumentaciju u odnosu na primjenu same instrumentacije bez antibiotika (4).

Lokalna primjena antibiotika može biti iznimno učinkovita jer je visoka koncentracija primijenjena na zahvaćenom mjestu u dostatnom vremenskom periodu. Ipak, polje djelovanja je uže i ograničeno te susjedna parodontno oboljela tkiva brzo reinficiraju mjesta na koja se djelovalo, što rezultira slabim cijeljenjem (28). Prema smjernicama, može se uzeti u obzir adjuvantna lokalna aplikacija određenih antibiotika s produljenim oslobađanjem uz subgingivnu instrumentaciju (4). Često je ta odluka o primjeni temeljena na individualnoj procjeni i iskustvu kliničara.

### 1.7. Predložak za opis i primjenjivost intervencija (TIDieR) – definicija i važnost u dentalnoj medicini

Sva znanstvena istraživanja trebala bi biti provedena prema najvišim metodološkim zahtjevima propisanim u smjernicama za različite vrste istraživanja. Prema preporukama smjernica za poboljšanje kvalitete i transparentnosti istraživanja u zdravstvu (engl. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*, EQUATOR), za provođenje intervjenskih istraživanja, trebalo bi slijediti CONSORT (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) i SPIRIT (engl. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) smjernice (29-31). Ipak, pokazalo se kako navedene smjernice imaju manjkavosti jer u objavljenim istraživanjima koja su slijedila smjernice još uvijek same intervencije nisu bile prikladno opisane. Kako bi se vrijednost rezultata dobivenih u ovakvim istraživanjima povećala, nužno je dobro opisati svaku primijenjenu intervenciju kako bi ista mogla biti primijenjena u kliničkoj praksi, ponovljiva i usporediva s rezultatima drugih istraživanja. Objavljena izvještavanja bilo koje vrste intervencije u bilo kojem dizajnu istraživanja u većini slučajeva su zasad nepotpuna te je izvještavanje unutar njih neprikladno.

CONSORT smjernice iz 2010. godine i SPIRIT smjernice iz 2013. godine također su se pokazale nedovoljnima u opisivanju smjernica za potpunost izvještavanja postupaka istraživanja. Iz tog razloga napravljena je nadopuna CONSORT smjernica za opis intervencija primijenjenih u istraživanjima u obliku TIDieR provjernog popisa (engl. *Template for Intervention Description and Replication*), objavljenom 2014. godine (32).

U **Tablici 1** detaljno je opisan TIDieR provjerni popis koji služi istraživačima za optimalno izvještavanje upotrijebljenih intervencija (33).



**Tablica 1.** Tumačenje 12 stavki TIDieR provjernog popisa koji je upotrijebljen za procjenu kvalitete potpunosti izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao intervencijama

TIDieR stavka	Kratki opis (engl.)	Kratki opis (hrv.)	Naša interpretacija TIDieR stavke
1	<i>Brief name</i>	Kratak naziv intervencije	Naziv intervencije
2	<i>Why</i>	Obrazloženje, teorija ili cilj	Objašnjenje, teorijska podloga ili svrha primjene antiseptičke i antibiotske terapije kao intervencije uz nekiruršku terapiju parodontitisa
3	<i>What (materials)</i>	Koji (materijali)	Farmaceutski oblik antiseptika/antibiotika i proizvođač
4	<i>What (procedures)</i>	Koji (postupci)	Vrijeme primjene i posebne upute u vezi s primjenom antiseptika ili antibiotika
5	<i>Who provided</i>	Tko je obavio	Stručna podloga i broj osoba odgovornih za primjenu intervencije
6	<i>How</i>	Način vršenja intervencije	Put primjene intervencije (npr. oralno, intravenski)
7	<i>Where</i>	Mjesto vršenja intervencije	Tip istraživačke lokacije (bolnička ili ambulanta jedinica, prebivalište ispitanika, ili kombinacija prethodno navedenih lokacija)
8	<i>When and how much</i>	Kada i koliko dugo	Primijenjena doza, učestalost primjene i trajanje primjene antiseptika ili antibiotika
9	<i>Tailoring</i>	Individualizacija	Predviđena personalizacija intervencije, unaprijed navedena u protokolu (npr. vrsta i doza antiseptika ili antibiotika propisana prema potrebama pojedinca)
10	<i>Modifications</i>	Modifikacija	Promjena intervencije na razini svih ispitanika (ukoliko nije bilo objavljenih rezultata studije, ova stavka je ocijenjena kao “Nije primjenjivo”)
11	<i>How well (planned)</i>	Strategije za procjenu adherencije ispitanika	Predviđene strategije čiji je cilj bio procjene adherencije ispitanika
12	<i>How well (actual)</i>	U kojoj mjeri je istraživanje istovjetno planiranom	Objavljena stopa adherencije ispitanika nakon završene provedbe istraživanja

Kratice: TIDieR, engl. *Template for Intervention Description and Replication*.

U kliničkoj dentalnoj medicini koja je najvećim dijelom operativna struka, značajan broj istraživanja ispituje učinkovitost različitih operativnih postupaka kao intervencije. Istraživanja se često provode s visokim stupnjem individualizacije i različitosti pa loše izvještavanje može ugroziti vanjsku i unutarnju vrijednost rezultata. Kako istraživačima tako i kliničarima, TIDieR provjerni popis pruža smjernice o tome kako bi svi postupci (manualni i nemanualni) unutar terapijskog protokola trebali biti opisani i oblikovani, uzimajući u obzir stvarne zahtjeve

kliničkih postupaka te potrebe da se zadovolje zlatni standardi istraživanja (34). Korištenje TIDieR smjernica moglo bi riješiti problem nepotpunosti detaljnog izvještavanja kliničkih intervencija.

## **2. CILJ I HIPOTEZA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Propisivanje antiseptičke i/ili antibiotske terapije u cjelini s ispravnim uputama o provođenju oralne higijene standardan su i uvriježen dodatak konzervativnoj nekirurškoj terapiji parodontitisa. Cilj ovog istraživanja bio je istražiti potpunost registriranih podataka o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao dodatku nekirurškoj terapiji parodontitisa, koja je bila primarna registrirana intervencija u kliničkim istraživanjima u registru *ClinicalTrials.gov*. Ovaj je registar najveći javno dostupni registar kliničkih istraživanja (35).

## 2.2. Hipoteza istraživanja

Hipoteza istraživanja bila je sljedeća:

Podatci koji opisuju antiseptičku i/ili antibiotsku terapiju primijenjenu kao dodatnu intervenciju u kliničkim istraživanjima nekirurške terapije parodontitisa u cijelosti su navedeni u registru *ClinicalTrials.gov*.

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

### 3.1. Kvaliteta opisa propisivanja antiseptičke i antibiotske terapije

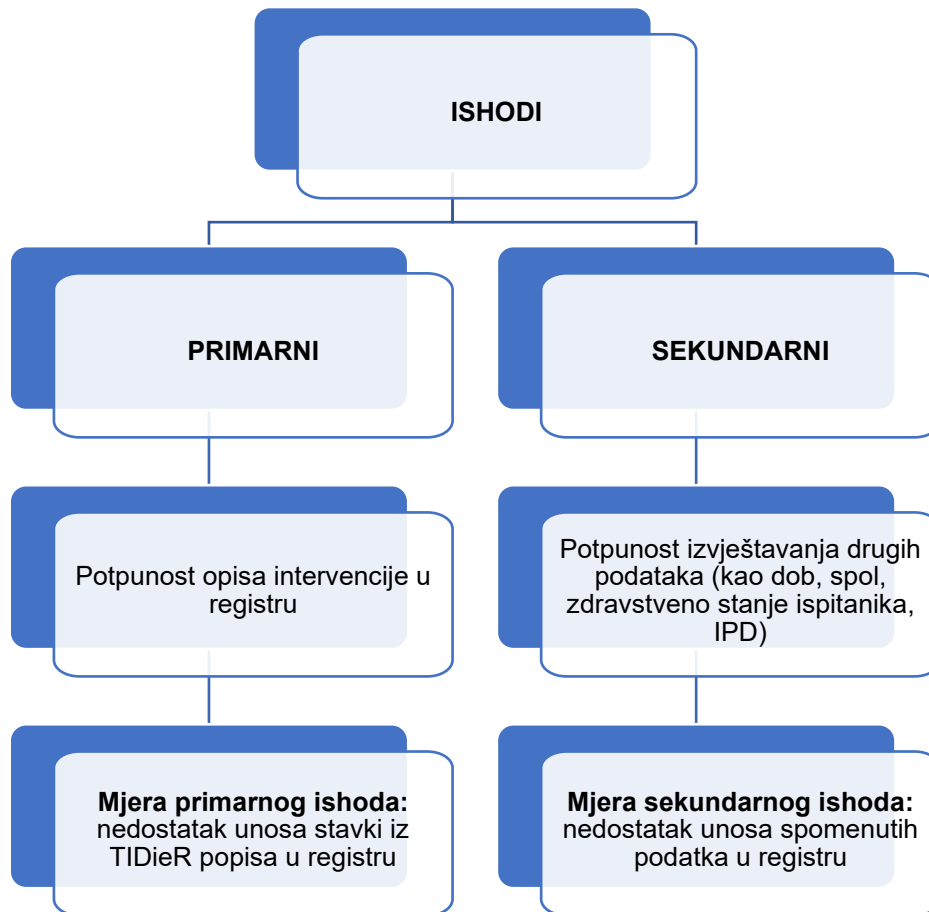
#### 3.1.1. Ustroj istraživanja

Presječno istraživanje kvalitete opisa dviju farmakoloških intervencija, antiseptičke i antibiotske terapije, u intervencijskim kliničkim istraživanjima nekirurške terapije parodontitisa koja su bila registrirana u registru *ClinicalTrials.gov* do 18. ožujka 2021. godine.

#### 3.1.2. Ishodi istraživanja

Primarni ishod ovog istraživanja bila je potpunost izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao adjuvantnoj terapiji u sklopu nekirurške terapije parodontitisa u kliničkim istraživanjima registriranim u registru *ClinicalTrials.gov* (**Slika 1**). Za procjenu cjelovitosti opisa ovih farmakoloških intervencija korišten je TIDieR provjerni popis. Za podsjetnik, TIDieR provjerni popis koristi se za opisivanje svih tipova intervencija u bilo kojem dizajnu istraživanja (33). Za potrebe ovog istraživanja svih 12 stavki popisa modificirano je i usmjereno samo na potpunost opisivanja antiseptičke i antibiotske terapije kao intervencija (**Tablica 1**). Mjera primarnog ishoda odnosila se na nedostatak stavki iz TIDieR provjernog popisa u registru *ClinicalTrials.gov* u za to predviđenom prostoru.

Sekundarni ishod bila je cjelovitost izvještavanja drugih podataka u registru *ClinicalTrials.gov*, koji nisu uključeni u TIDieR provjerni popis, ali su isto bili važni za samu primjenu intervencije, kao što je primjerice dob, spol i zdravstveno stanje ispitanika te dostupnost individualnih sirovih podataka (engl. *individual participant data*, IPD) (**Slika 1**). Mjera sekundarnog ishoda odnosila se na nedostatak spomenutih podataka u za njih predviđenom prostoru u registru *ClinicalTrials.gov*.



**Slika 1.** Prikaz primarnih i sekundarnih ishoda za analizu potpunosti izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao intervencijama u registru

### 3.1.3. Uzorak i kriteriji uključanja

Ovo istraživanje napravljeno je u sklopu izrade doktorske disertacije Petre Stazić, dr. med. dent., radnog naziva „*Povezanost parodontitisa i opstruktivne apneje te kvaliteta izvještavanja intervencija za liječenje parodontitisa i opstruktivne apneje u registriranim kliničkim istraživanjima*“. U ožujku 2021. godine iz registra *ClinicalTrials.gov* identificirana su klinička istraživanja koja su kao registriranu intervenciju imala nekiruršku terapiju parodontitisa. Napredno pretraživanje obavljeno je korištenjem ključnog izraza „*non-surgical periodontal treatment*“. Kriteriji uključanja bili su sljedeći: 1) intervencijska istraživanja, 2) istraživanja koja su imala registracijski NCT broj (engl. *National Clinical Trial number*), 3) istraživanja koja su bila registrirana do ožujka 2021. godine ili prije. Prilikom identifikacije istraživanja za analizu nije postojalo ograničenje statusa istraživanja vezanog uz regrutaciju ispitanika.

Svako intervencijsko istraživanje kojemu je propisivanje antiseptičke i/ili antibiotske terapije bilo navedeno u odjeljku „*Descriptive Information*“ baze „*Tabular View*“ u registru *ClinicalTrials.gov* smatrano je kliničkim istraživanjem s farmakološkim intervencijama od interesa.

#### **3.1.4. Prikupljanje podataka iz registra *ClinicalTrials.gov***

Potpunost opisa antiseptičke i antibiotske terapije u registru *ClinicalTrials.gov* za analizirana klinička istraživanja ocijenjena je pomoću TIDieR provjernog popisa. Tumačenje svake od ukupno 12 stavki prikazano je u **Tablici 1**.

Registar *ClinicalTrials.gov* sastoji se od ukupnog tri baze, nazvane „*Tabular View*“, „*Study Details*“ i „*Study Results*“. Bazu „*Tabular View*“ većinom smo koristili za provjeru opisa intervencije, a iz razloga što pruža veoma sistematičan tablični pregled registriranih podataka o kliničkim istraživanjima. Bazu „*Study Results*“ koristilo se za provjeru opisa samo dvije stavke s TIDieR popisa, koje su se odnosile na rezultate istraživanja. Stavke 10 (*Modifications*) i 12 (*How well-planned*) mogu biti opisane samo nakon završene provedbe kliničkog istraživanja.

Baza „*Tabular view*“ sadržava ukupno tri odjeljka: „*Tracking Information*“, „*Descriptive Information*“ i „*Recruitment Information*“. Za provjeru potpunosti izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao intervencijama koristili smo samo odjeljak „*Descriptive Information*“. Za prikupljanje ostalih podataka o kliničkim istraživanjima, a koji nisu vezani uz TIDieR popis, koristili smo preostala dva odjeljka.

#### **3.2. Unos podataka i statistička raščlamba**

Podatci iz registra *ClinicalTrials.gov* kodirani su koristeći program Excel 2007 (Microsoft). Deskriptivnu analizu izveli smo uz statistički program MedCalc (verzija 17.9.4. MedCalc Software, Ostend, Belgium).

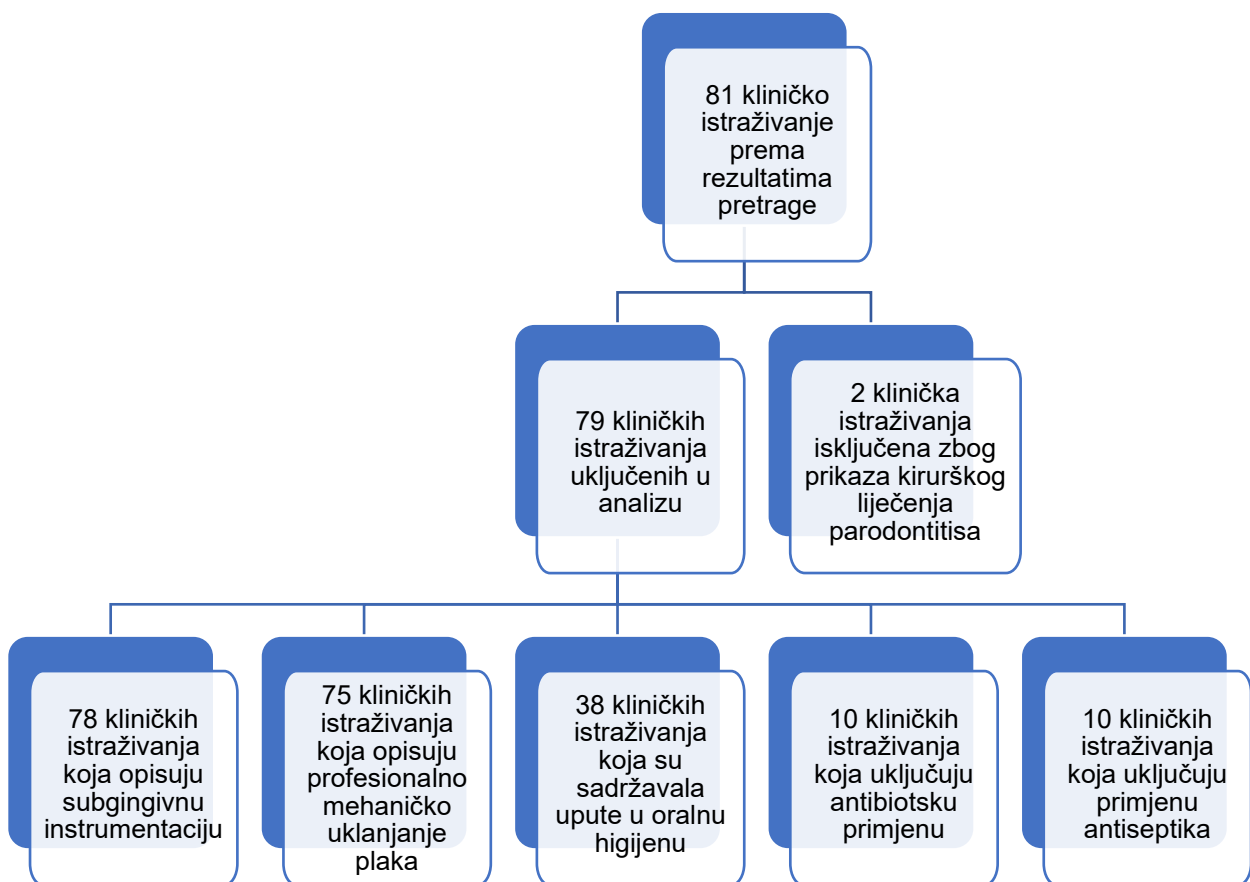
#### **3.3. Etička načela**

S obzirom na sam ustroj istraživanja, suglasnost Etičkoga povjerenstva nadležne ustanove nije bila potrebna.



## **4. REZULTATI**

Naprednim pretraživanjem registra *ClinicalTrials.gov* 18. ožujka 2021. godine identificirano je ukupno 81 istraživanje koje je istraživalo nekiruršku terapiju parodontitisa. Dva istraživanja isključena su iz daljnje analize jer su se ipak odnosila na kiruršku terapiju parodontitisa. Od navedenih 79 istraživanja, klorheksidin bio je registrirana intervencija za 10 istraživanja (12,7%), dok je primjena antimikrobne terapije bila navedena u registriranom protokolu za drugih 10 istraživanja (12,7%, **Slika 2**). Istraživanja koja su uz nekiruršku terapiju parodontitisa imala registrirane i neke druge intervencije, osim ovih prethodno spomenutih, nisu bila u fokusu ovog istraživanja.



**Slika 2.** Dijagram toka provedenog istraživanja

#### 4.1. Klinička istraživanja nekirurške terapije parodontitisa s antiseptičkom terapijom kao dodatnom intervencijom: obilježja istraživanja i opis intervencije

Sva klinička istraživanja koja su uz nekiruršku terapiju kao intervenciju imala primjenu antiseptika bila su završenoga statusa, što je prikazano u **Tablici 2**. Prema rječniku uobičajenih izraza objavljenom na stranici *ClinicalTrials.gov* (36), završena istraživanja ona su istraživanja

koja su provedena do planiranog kraja pod normalnim okolnostima i ispitanicima se više ne primjenjuje intervencija niti se provode ikakva mjerenja. Drugim riječima, posljednji uključeni ispitanik zadnji put je posjetio istraživački centar.

S obzirom na faze istraživanja, podaci za sedam od deset istraživanja (70,0%, **Tablica 2**) nisu bili navedeni u registru. Ostala istraživanja bila su u fazi 1, 3 ili 4. Istraživanja faze 1 provode se najčešće na skupini od 20 do 100 zdravih dobrovoljaca, s ciljem prikupljanja saznanja o sigurnosti, optimalnim dozama i načinu primjene intervencije. U istraživanjima faze 3 obično je uključen veći broj bolesnika u brojnim centrima i državama, i ona se provode tek kad se u istraživanjima faze 2 pokaže jednakost ili prednost nove intervencije pred postojećim standardom liječenja. Ukoliko su sigurnost i djelotvornost ispitivane intervencije zadovoljavajući, regulatorna agencija daje odobrenje za stavljanje u promet u određenom trenutku. Istraživanja faze 4 provode se nakon što je nova intervencija stavljena na tržište, najčešće s ciljem prikupljanja što većeg broja podataka o sigurnosti primjene u stvarnim kliničkim uvjetima (37).

Većina istraživanja bila su randomizirana (90,0%) i paralelnog dizajna (90,0%). Paralelni dizajn tip je intervencijskog modela u kojem dvije ili više skupina sudionika dobivaju potpuno različite intervencije. Uključeni ispitanici bili su zaslijepljeni u nešto više od dvije trećine istraživanja (70,0%) (**Tablica 2**). Među njima, najviše istraživanja bilo je jednostruko slijepo (42,9%). U takvim istraživanjima istraživač zna koja skupina ispitanika prima ispitivani lijek, a koja skupina prima placebo ili lijek usporedbe (ali ne i ispitanici) (38). Klorheksidin je bio jedini registrirani antiseptik koji je u istraživanjima primijenjen kao adjuvantna intervencija nekirurškoj terapiji parodontitisa.

**Tablica 2.** Karakteristike dizajna kliničkih istraživanja s antiseptičkom terapijom kao registriranom intervencijom

<b>Karakteristike istraživanja</b>	<b>Broj (%) istraživanja</b>
<b>Status</b>	
Završeno istraživanje	10 (100,0)
<b>Faze</b>	
Faza 1	1 (10,0)
Faza 3	1 (10,0)
Faza 4	1 (10,0)
Podatci nedostaju	7 (70,0)
<b>Metoda randomizacije</b>	
Randomizirana	90 (90,0)
Podatci nedostaju	1 (10,0)
<b>Intervencijski model</b>	
Jedna grupa	1 (10,0)
Paralelni	9 (90,0)
<b>Zaslijepljenje</b>	
Bez zaslijepljenja	3 (30,0)
Jednostruko slijepo	3 (30,0)
Dvostruko slijepo	2 (20,0)
Trostruko slijepo	1 (10,0)
Četverostruko slijepo	1 (10,0)

U **Tablici 3** prikazane su osobine ispitanika u analiziranim istraživanjima koja su uz nekiruršku terapiju parodontitisa kao intervenciju imala i primjenu antiseptika. Skoro su sva klinička istraživanja uključivala ispitanike oba spola (90,0%), prosječne dobi od 30 do 65 godina. Zanimljivo je da je samo jedno istraživanje bilo ograničeno isključivo na ženski spol, u kojem su ispitanice uz parodontitis imale i reumatoidni artritis (NCT02379975). Prosječan broj ispitanika kojima je uz nekiruršku terapiju parodontitisa primijenjen i antiseptik bio je 56 (95% CI 34,8-98,2, raspon 13-514). Naše istraživanje pokazalo je da još uvijek ne postoji ustaljena praksa dijeljenja individualnih sirovih podataka (IPD) o ispitanicima drugim istraživačima koji nisu bili dio izvornog studijskog tima. Niti jedno analizirano istraživanje nije imalo pozitivnu odluku o dijeljenju IPD-a objavljenu u za to predviđenom polju u registru

*ClinicalTrials.gov*; 70% ih uopće nije imalo ikakav podatak naveden, a ostalih 30% istraživanja objavili su „Ne“ ili „Neodlučeno“.

**Tablica 3.** Opis ispitanika u analiziranim istraživanjima s antiseptičkom terapijom kao registriranom intervencijom

<b>Karakteristike istraživanja</b>	<b>Broj (%) istraživanja</b>
<b>Spol</b>	
Ženski spol	1 (10,0)
Oba spola	9 (90,0)
<b>Zdravstveno stanje</b>	
Samo parodontitis	5 (50,0)
Dijabetes	2 (20,0)
Ostalo*	3 (30,0)
<b>Veličina uzorka</b>	
Navedeno (medijan 56, 95% CI 34,8-98,2, raspon 13-514)	10 (100,0)
Podatci nedostaju	0 (0,0)
<b>Minimalna dob</b>	
Navedeno (medijan 30, 95% CI 16,3-30,0, raspon 10-35)	9 (90,0)
Podatci nedostaju	1 (10,0)
<b>Maksimalna dob</b>	
Navedeno (medijan 65, 95% CI 21,5-70,0, raspon 18-70)	7 (70,0)
Podatci nedostaju	3 (30,0)
<b>IPD izjava</b>	
Objavljeno „Ne“	2 (20,0)
Objavljeno „Neodlučeno“	1 (10,0)
Podaci nedostaju	7 (70,0)

Kratice: IPD, engl. *individual participant data*.

\*Pretilost, talasemija major, reumatoidni artritis

**Tablica 4** prikazuje kvalitetu opisa klorheksidina kao intervencije u analiziranih 10 kliničkih istraživanja nekirurške terapije parodontitisa. Međunarodni nezaštićeni naziv (engl. *international non-proprietary name*, INN), odnosno generički naziv klorheksidina, identificiran

je u protokolu većine istraživanja, i to bez objavljenog trgovačkog naziva (70,0%). Samo je jedno istraživanje jasno navelo teorijsku podlogu i cilj primjene klorheksidina kao intervencije (NCT02744417). U spomenutom istraživanju ispiranje otopinom klorheksidina koncentracije 0,12% korišteno je s ciljem prikrivanja mirisa nikotinskih cigareta u usnoj šupljini. Primijenjeni farmaceutski oblik klorheksidina bio je naveden u svim analiziranim kliničkim istraživanjima. Unatoč tomu, jasno preciziran put primjene bio je objavljen u samo tri istraživanja (30,0%), dok nijedno istraživanje nije imalo objavljen podatak o proizvođaču intervencije. Ukupno 70% istraživanja navelo je koncentraciju i/ili dozu te interval doziranja intervencije. Posebne upute u vezi s primjenom navedene su pak u samo jednom kliničkom istraživanju (NCT02379975). U spomenutom istraživanju ispitanicima je jasno rečeno kako se klorheksidin uvijek mora koristiti nakon posljednjeg četkanja zubi navečer te da je potrebno 30 minuta kako bi se postigla maksimalna učinkovitost. Što se tiče procjene adherencije ispitanika, niti jedno istraživanje nije u svom registriranom protokolu navelo ikakve strategije kojima bi se adherencija mogla ocijeniti.

**Tablica 4.** Prikaz 12 stavki iz TIDieR provjernog popisa korištenih za procjenu kvalitete opisa klorheksidina kao intervencije u 10 istraživanja iz registra *ClinicalTrials.gov*

TIDieR stavke	Opis intervencije	Broj (%) istraživanja
	<b>Kratki naziv intervencije</b>	
<b>TIDieR stavka 1</b>	Generičko ime navedeno	7 (70,0)
	Generičko i tvorničko ime navedeno	3 (30,0)
	<b>Obrazloženje, teorija ili cilj</b>	
<b>TIDieR stavka 2</b>	Navedeno (pomoćna terapija)	0 (0,0)
	Navedeno (drugo)	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)
	<b>Farmaceutski oblik</b>	
<b>TIDieR stavka 3</b>	Navedeno	10 (100,0)
	Nije navedeno	0 (0,0)
	<b>Proizvođač</b>	
	Navedeno	0 (0,0)
	Nije navedeno	10 (100,0)
	<b>Postupak</b>	
<b>TIDieR stavka 4</b>	Navedeno samo vrijeme apliciranja	7 (70,0)
	Navedeno i vrijeme apliciranja i posebne upute u vezi s primjenom	1 (10,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
	<b>Stručna podloga osobe koja primjenjuje intervenciju</b>	
<b>TIDieR stavka 5</b>	Parodontolog	4 (40,0)
	Oralni higijeničar	0 (0,0)
	Nejasni podatci	1 (10,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	<b>Broj osoba koje primjenjuju intervenciju</b>	
	Navedeno	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	<b>Put primjene</b>	
<b>TIDieR stavka 6</b>	Naveden samo farmaceutski oblik	7 (70,0)
	Naveden i farmaceutski oblik i put primjene	3 (30,0)

<b>TIDieR stavke</b>	<b>Opis intervencije</b>	<b>Broj (%) istraživanja</b>
	<b>Lokacija primjene intervencije</b>	
	Naveden istraživački centar	2 (20,0)
<b>TIDieR stavka 7</b>	Naveden istraživački centar i država uključenja ispitanika	2 (20,0)
	Navedeno država uključenja ispitanika, nejasno mjesto primjene intervencije	1 (10,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	<b>Trajanje primjene</b>	
	Navedeno precizno	5 (50,0)
	Navedeno, ali nejasno	3 (30,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
	<b>Doza</b>	
<b>TIDieR stavka 8</b>	Navedena samo jačina (koncentracija)	4 (40,0)
	Navedena i koncentracija i doza	3 (30,0)
	Nije navedeno	3 (30,0)
	<b>Učestalost doziranja</b>	
	Navedeno	7 (70,0)
	Nije navedeno	3 (30,0)
	<b>Individualizacija intervencije</b>	
<b>TIDieR stavka 9</b>	Navedeno	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)
	<b>Modifikacija intervencije</b>	
<b>TIDieR stavka 10</b>	Rezultati nisu objavljeni	10 (100,0)
	<b>Strategije za procjenu adherencije ispitanika</b>	
<b>TIDieR stavka 11</b>	Navedeno	0 (0,0)
	Nije navedeno	10 (100,0)
	<b>Rezultati o procjeni adherencije ispitanika</b>	
<b>TIDieR stavka 12</b>	Rezultati nisu objavljeni	10 (100,0)



#### 4.2. Klinička istraživanja nekiruške terapije parodontitisa s antibiotskom terapijom kao dodatnom intervencijom: obilježja istraživanja i opis intervencije

Klinička istraživanja koja su kao dodatnu registriranu intervenciju imala antimikrobnu terapiju uglavnom su imala jednaka obilježja dizajna kao i prethodno opisana istraživanja s antiseptičkom terapijom. Zanimljivo je naglasiti kako je među istraživanjima koja su navela podatke o fazi istraživanja (60,0%), faza 4 bila najčešće registrirana. Već smo naglasili da je to faza koja se provodi postmarketinški tijekom duljeg razdoblja i na velikom broju ljudi, nakon što određenu intervenciju odobri odgovarajuća državna ili regulatorna agencija. Sva klinička istraživanja u kojima su se antibiotici primjenjivali kao intervencija bila su završenoga statusa, randomizirana i sa zaslijepljenim ispitanicima (100,0%). Svi spomenuti podatci navedeni su u **Tablici 5.**

**Tablica 5.** Karakteristike dizajna kliničkih istraživanja s antimikrobnom terapijom kao registriranom intervencijom

<b>Karakteristike istraživanja</b>	<b>Broj (%) istraživanja</b>
<b>Status</b>	
Završeno istraživanje	10 (100,0)
<b>Faze</b>	
Faza 2/3	2 (20,0)
Faza 3	1 (10,0)
Faza 4	3 (30,0)
Podatci nedostaju	4 (40,0)
<b>Metoda randomizacije</b>	
Randomizirana	10 (100,0)
<b>Intervencijski model</b>	
Jedna grupa	1 (10,0)
Paralelni	9 (90,0)
<b>Zaslijepljenje</b>	
Jednostruko slijepo	2 (20,0)
Dvostruko slijepo	3 (30,0)
Trostruko slijepo	3 (30,0)
Četverostruko slijepo	2 (20,0)

**Tablica 6** prikazuje osobine ispitanika u analiziranim istraživanjima koja su uz nekiruršku terapiju parodontitisa kao intervenciju imala primjenu antibiotika. Sva istraživanja uključivala su ispitanike oba spola, s nižom maksimalnom dobi nego u prethodno opisanim istraživanjima s antiseptičkom terapijom (medijan 60, 95% CI za medijan 47,1-69,3, raspon 35-70). Od analiziranih deset istraživanja, tri su istraživanja u registru jasno navela kako će podijeliti sirove podatke o ispitanicima uključenima u istraživanje.

**Tablica 6.** Opis ispitanika u analiziranim istraživanjima s antimikrobnom terapijom kao registriranom intervencijom

<b>Karakteristike istraživanja</b>	<b>Broj (%) istraživanja</b>
<b>Spol</b>	
Oba spola	10 (100,0)
<b>Zdravstveno stanje</b>	
Samo parodontitis	6 (60,0)
Dijabetes	4 (40,0)
<b>Veličina uzorka</b>	
Navedeno (medijan 30, 95% CI 24,0-96,8, raspon 18-150)	10 (100,0)
Podatci nedostaju	0 (0,0)
<b>Minimalna dob</b>	
Navedeno (medijan 35, 95% CI 19,7-350, raspon 18-40)	9 (90,0)
Podatci nedostaju	1 (10,0)
<b>Maksimalna dob</b>	
Omogućeno (medijan 60, 95% CI 47,1-69,3, raspon 35-70)	9 (90,0)
Podatci nedostaju	1 (10,0)
<b>IPD izjava</b>	
Objavljeno „Da“	3 (30,0)
Objavljeno „Ne“	3 (30,0)
Objavljeno „Neodlučeno“	1 (10,0)
Podatci nedostaju	3 (30,0)

Kratice: IPD, engl. *individual participant data*.

**Tablica 7** prikazuje kvalitetu opisa antimikrobne terapije kao intervencije u deset analiziranih kliničkih istraživanja. Kao i u istraživanjima s antiseptičkom terapijom, generički naziv primijenjenog lijeka bio je naveden u većini istraživanja (80,0%). Teorijska podloga, obrazloženje ili cilj primjene intervencije bili su mnogo češće navedeni nego prethodno (80,0%). Samo dva istraživanja (20,0%) jasno su navela i farmaceutski oblik i put primjene istraživanih antibiotika. Zanimljivo je kako su četiri istraživanja (40,0%) koristila isključivo termin „sistemska“ pri opisivanju puta primjene, što bi značajno moglo otežati samu interpretaciju i replikaciju intervencije. Doza, trajanje primjene i učestalost doziranja antibiotika bili su jasno navedeni u više od polovine kliničkih istraživanja. Ukupno pet istraživanja (50,0%) nije imalo nikakav objavljeni podatak o mjestu primjene intervencije, ni tip istraživačke institucije ni državu uključenja ispitanika. Intervencija nije bila individualizirana ni u jednom od uključenih istraživanja. Kao i prethodno, niti jedno kliničko istraživanje u svom registriranom protokolu nije imalo objavljene ikakve strategije za procjenu adherencije ispitanika s obzirom na antibiotsku terapiju. S obzirom da nijedno od svih 20 analiziranih istraživanja, i za antiseptičku i za antibiotsku terapiju, nije imalo objavljene rezultate u registru *ClinicalTrials.gov*, procjena opisa stavke 10 i 12 nije bila primjenjiva.

**Tablica 7.** Prikaz 12 stavki iz TIDieR provjernog popisa korištenih za procjenu kvalitete opisa antibiotske terapije kao intervencije u 10 istraživanja iz registra *ClinicalTrials.gov*

TIDieR stavke	Opis intervencije	Broj (%) istraživanja
	<b>Kratki naziv intervencije</b>	
<b>TIDieR stavka 1</b>	Generičko ime navedeno	8 (80,0)
	Generičko i tvorničko ime navedeno	2 (20,0)
	<b>Obrazloženje, teorija ili cilj</b>	
<b>TIDieR stavka 2</b>	Navedeno (pomoćna terapija)	7 (70,0)
	Navedeno (drugo)	1 (10,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
	<b>Farmaceutski oblik</b>	
<b>TIDieR stavka 3</b>	Navedeno	5 (50,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	<b>Proizvođač</b>	
<b>TIDieR stavka 3</b>	Navedeno	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)
	<b>Postupak</b>	
<b>TIDieR stavka 4</b>	Navedeno samo vrijeme apliciranja	4 (40,0)
	Nije navedeno	6 (60,0)
	<b>Stručna podloga osobe koja primjenjuje intervenciju</b>	
<b>TIDieR stavka 5</b>	Nejasni podaci	2 (20,0)
	Nije navedeno	8 (80,0)
	<b>Broj osoba koje primjenjuju intervenciju</b>	
<b>TIDieR stavka 5</b>	Navedeno	1 (10,0)
	Nije navedeno	9 (90,0)
	<b>Put primjene</b>	
<b>TIDieR stavka 6</b>	Naveden samo farmaceutski oblik	2 (20,0)
	Naveden samo put primjene	1 (10,0)
	Naveden samo pojam „sistemska“	4 (40,0)
	Naveden i farmaceutski oblik i put primjene	2 (20,0)
	Nije navedeno	1(10,0)

<b>TIDieR stavke</b>	<b>Opis intervencije</b>	<b>Broj (%) istraživanja</b>
	<b>Lokacija primjene intervencije</b>	
	Naveden istraživački centar	0 (0,0)
<b>TIDieR stavka 7</b>	Naveden istraživački centar i država uključenja ispitanika	2 (20,0)
	Navedeno država uključenja ispitanika, nejasno mjesto primjene intervencije	3 (30,0)
	Nije navedeno	5 (50,0)
	<b>Trajanje primjene</b>	
	Navedeno precizno	9 (90,0)
	Navedeno, ali nejasno	1 (10,0)
	<b>Doza</b>	
<b>TIDieR stavka 8</b>	Navedeno	7 (70,0)
	Nije navedeno	3 (30,0)
	<b>Učestalost doziranja</b>	
	Navedeno precizno	7 (70,0)
	Navedeno, ali nejasno	1 (10,0)
	Nije navedeno	2 (20,0)
	<b>Individualizacija intervencije</b>	
<b>TIDieR stavka 9</b>	Navedeno	0 (0,0)
	Nije navedeno	10 (100,0)
<b>TIDieR stavka 10</b>	<b>Modifikacija intervencije</b>	
	Rezultati nisu objavljeni	10 (100,0)
	<b>Strategije za procjenu adherencije ispitanika</b>	
<b>TIDieR stavka 11</b>	Navedeno	0 (0,0)
	Nije navedeno	10 (100,0)
<b>TIDieR stavka 12</b>	<b>Rezultati o procjeni adherencije ispitanika</b>	
	Rezultati nisu objavljeni	10 (100,0)

## **5. RASPRAVA**

Ovo istraživanje pokazalo je da kvaliteta izvještavanja o primjeni oralnih antiseptika (klorheksidina) i sistemski primijenjenih antibiotika u sklopu protokola nekirurške terapije parodontitisa kod kliničkih istraživanja prijavljenih na *ClinicalTrials.gov* nije bila zadovoljavajuća prema smjernicama TIDieR provjernog popisa. Rezultati pokazuju da se u istraživanjima ne navodi precizno doziranje, vršitelj intervencije, proizvođač, mjesto intervencije, individualizacija, modifikacije te strategije primjene oralnih antiseptika i antibiotika. Slično je pronađeno i u još nekim istraživanjima u kojima je korišten TIDieR provjerni popis, s naglaskom na izostanak informacija o vršitelju intervencije (39).

U istraživanjima u kojima je za intervenciju odabrana primjena klorheksidina odnosno sistemskih antibiotika uz nekiruršku terapiju parodontitisa, veći broj stavki TIDieR provjernog popisa nije zadovoljen. S obzirom na visoku učinkovitost dobro provedene inicijalne terapije u liječenju i spriječavanju napredovanja parodontitisa, te uz nju adjuvantne primjene antiseptika odnosno sistemskih antibiotika, od iznimnog je značaja što potpunije i detaljnije izvještavanje o njihovoj primjeni u kliničkim istraživanjima kako bi se primjerenije prenijelo znanje o navedenim intervencijama za one stručnjake koji se bave liječenjem parodontoloških bolesti. U istraživanju Tonettija i suradnika naglašava se potreba za podizanjem svijesti o važnosti educiranja profesionalaca u zdravstvu, a s ciljem što uspješnijeg liječenja ove bolesti. Razina educiranosti profesionalaca prema Tonettiju još uvijek nije zadovoljavajuća, a pogotovo gledajući na globalnoj razini (3).

Znanstvena istraživanja omogućavaju kliničaru točnu, gotovu, primjenjivu i najnoviju informaciju u vezi s nekim postupkom koji se provodi u svrhu liječenja pacijenta. Upravo za kliničke postupke, a prema najvećoj kvaliteti dokaza, pišu se smjernice za liječenje određene bolesti. Nedavno su objavljene kliničke smjernice za liječenje parodontitisa koje sadrže i upute za primjenu oralnih antiseptika i sistemski primijenjenih antibiotika (4). Prema smjernicama, još uvijek nije dovoljno jasna učinkovitost o primjeni tih dviju intervencija kao adjuvante terapije u liječenju različitih oblika parodontitisa.

Brojna su istraživanja dokazala visoku učinkovitost nekirurške terapije parodontitisa te bi upravo iz tih razloga bilo od iznimnog značaja osigurati što bolju implementaciju te terapije u kliničkoj praksi (40-43). To ne vrijedi samo za terapiju parodontitisa, već i za ostale oblike liječenja u medicini općenito (43). Upravo iz tih razloga napravljen je TIDieR provjerni popis kao dopuna CONSORT-u (stavak 5) i SPIRIT-u (stavak 11), smjernicama koje su nastale iz potrebe što kvalitetnijeg izvještavanja o protokolu primjena intervencija s ciljem kasnije primjene i reprodukcije u široj kliničkoj praksi, a doprinoseći i kvaliteti istraživanja u vidu mogućnosti ponavljanja, uspoređivanja i vjerodostojnosti rezultata (34, 43, 44).

TIDieR smjernice, zasad su se pokazale kao inicijativa koja najviše obećava u vidu poboljšanja opisa postupaka istraživanja te bi se trebale primjenjivati ne samo za opis intervencije lijekovima, kako je to već prisutno u biomedicini, već bi se trebale primjenjivati i za sve ostale vrste intervencija kao što su nekirurški i kirurški zahvati, edukacija pacijenata za mijenjanje životnih navika (npr. preporuke za prehranu i vježbanje) i razvijanja nekih vještina (npr. tehnike oralne higijene) koje mogu utjecati na ishode bolesti (33, 34).

Prema dostupnim podacima iz literature, na području dentalne medicine do sada nije bilo ovakvih istraživanja, s obzirom da se radi o novijem metodološkom pristupu. TIDieR provjerni popis je noviji pristup, a njegova šira upotreba tek predstoji. Kontrola izvještavanja prema smjernicama TIDieR provjernog popisa već je implementirana u medicinska istraživanja, posebice kod istraživanja gdje su lijekovi primijenjena intervencija. Jednako tako bi bilo važno primijeniti smjernice TIDieR provjernog popisa i za istraživanja u kliničkoj dentalnoj medicini. Kolika je važnost izvještavanja prema TIDieR provjernom popisu govore brojna istraživanja koja su provedena. Nedavno je provedeno istraživanje koje je za cilj imalo odrediti kvalitetu izvještavanja nedavno odobrenih onkoloških intervencija od strane američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA). I u tom istraživanju autori pozivaju na pridržavanje smjernica TIDieR provjernog popisa s ciljem što boljeg provođenja budućih istraživanja (45). Također, u doktorskoj disertaciji Diane Jurić naslova „*Transparentnost kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru ClinicalTrials.gov: izvještavanje o štetnim događajima i opis farmakološke intervencije*“ jedna od glavnih preporuka bila je ispuniti nedostatak znanja o cjelovitosti registracije i obilježjima kliničkih istraživanja interakcija lijekova koja su bila registrirana u registru *ClinicalTrials.gov* (32). U istome registru pronašli smo prijavljena klinička istraživanja s primjenom nekirurške terapije parodontitisa kako bismo analizirali kvalitetu izvještavanja primjene antiseptika i sistemskih antibiotika kao intervencija u okviru terapijskog protokola.

Nekirurška terapija parodontitisa predstavlja cijeli protokol, sastavljen od niza intervencija gdje je glavna intervencija supragingivna i subgingivna instrumentacija svih dostupnih zubnih površina te uputa za provođenje oralne higijene. Nadalje, adjuvantna terapija uključuje primjenu oralnih antiseptika i antibiotika. Iako bi ovaj terapijski protokol uvijek trebao biti individualiziran, glavne i adjuvantne intervencije su uvijek prisutne. Stoga bi bilo važno da iste, u kliničkim istraživanjima u odjeljku „Metode“, budu kvalitetno navedene.

Klorheksidin je, bez obzira na najnovije smjernice, odavno ušao u široku kliničku praksu, a ponajviše iz razloga što je osobito važan kod pacijenata s umanjenošću



prikladnog održavanja oralne higijene, a ispravna oralna higijena esencijalni je dio terapije parodontitisa.

U pregledanim istraživanjima osim amoksicilina i metronidazola, istraživao se učinak i antibiotika iz skupine tetraciklina (doksiciklin) te makrolida (klaritromicin/azitromicin). Neki autori uopće nisu naveli doze primjene antibiotika, dok su ostali doksiciklin koristili najčešće u dozi od 100 mg dnevno kroz 2 tjedna, a makrolide jedan do dva puta dnevno po 500 mg, kroz tri dana. U samo jednom istraživanju korištena je kombinacija antibiotika poznata pod nazivom „Van Winkelhoffljeve koktel“. U slučaju alergije na penicilin, što nije napisano niti u smjernicama, preporučuje se korištenje metronidazola dva puta dnevno po 500 mg te ciprofloksacina dva puta dnevno po 250 mg (46). Nijedno istraživanje koje je uključivalo antibiotsku adjuvantnu terapiju nije navelo alternativni antibiotik za osobe alergične na penicilin. Stoga, od iznimnog značaja bi bilo pažnju osobito posvetiti kvaliteti izvještavanja sistemski primijenjenih antibiotika. S obzirom da odgovorno ponašanje u propisivanju antibiotika obvezuje sve doktore dentalne medicine veoma je važno postojanje dostupnih i cjelovitih informacija vezanih uz terapiju parodontitisa.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su analizirana istraživanja bila intervencijska randomizirana i paralelnog dizajna što znači da svi ispitanici dobivaju istu vrstu terapije koja kraće traje, veći je uzorak ispitanika te se mogu ispitivati i bolesnici u aktivnim fazama bolesti što je bitno kod parodontitisa. Ispitanici su bili zaslijepljeni u većini istraživanja i kod antibiotske i antiseptičke primjene, što je također u skladu s preporukama iz regulatornih smjernica. Na taj način se smanjuje mogućnost bilo kakve pristranosti. Također, paralelni tip dizajna je prikladniji kod bolesti poput parodontitisa koje imaju izglednost ka napredovanju s protekom vremena. Navedene metodološke osobitosti uključenih istraživanja su optimalan odabir dizajna za istraživanje učinkovitosti kliničkih intervencija općenito pa i u protokolu nekirurškog liječenja parodontitisa.

Većina analiziranih istraživanja prema IPD izjavi nije omogućila dostupnost sirovih podataka. Iako prema preporukama Europske medicinske agencije (engl. *European Medicines Agency*, EMA) sirovi podatci bi trebali biti javno dostupni kako bi se osigurala transparentnost (47). Ova praksa još nije u potpunosti zaživjela iz praktičnih razloga zato što se još nisu pronašli adekvatni načini pohrane velike količine podataka koji su potrebni kako bi sirovi podatci bili javno dostupni.

### **5.1. Potpunost izvještavanja o primjeni oralnih antiseptika prema smjernicama TIDieR provjernog popisa**

Prema TIDieR stavci 1 prema kojoj bi naziv intervencije trebao biti jasno naveden, tri istraživanja nisu navela ni generički ni tvornički naziv korištenog antiseptika, a navođenje tih naziva uvelike bi pomoglo drugim kliničarima radi jednostavnijeg pretraživanja i pronalaženja tražene intervencije u registrima. Prema drugoj stavci, istraživanja bi trebala navesti obrazloženje, cilj ili teoriju intervencije, što je samo jedno istraživanje opisalo, a bilo bi isto tako bitno za razumijevanje točnog i jasnog razloga obavljanja i važnosti provođenja intervencije u tome istraživanju. Klorheksidin je bio naveden u svim prijavljenim istraživanjima što je u skladu s kliničkim smjernicama koje potvrđuju njegovu najveću učinkovitost pri izboru oralnog antiseptika (4). Ipak, prema smjernicama, ostaje nejasno je li klorheksidin nužno koristiti u terapijskom protokolu da bi ishod bio uspješan. Iz navedenih razloga trebalo bi navesti obrazloženje ove intervencije kako je u smjernicama TIDieR provjernog popisa i predloženo. Dostupnije informacije i širi pristup profesionalnoj medicinskoj skrbi od direktnog je utjecaja na kvalitetnije oralno-higijenske navike stanovništva (3, 4, 48). Kako bi ostali dionici iz zdravstvenog sustava neke zemlje mogli usporediti i primijeniti te korisne podatke s ciljem poboljšanja i/ili promjene vlastitih intervencija, bilo bi poželjno u kliničkim istraživanjima napisati točan naziv i cilj intervencije.

Gledajući stavku 3 TIDieR provjernog popisa, utvrđeno je izrazito slabo izvještavanje o proizvođaču antiseptičkog preparata, a upravo loše opisivanje te stavke prepoznali su i Jurić i suradnici u istraživanju koje je analiziralo potpunost opisa intervencije u registru podataka *ClinicalTrials.gov* i odgovarajućim objavljenim člancima u znanstvenim časopisima, a za registrirane i objavljene studije o interakciji lijekova (49).

Također, u istom istraživanju, prema TIDieR stavci 5, primijećeno je kako informacija o vršitelju intervenciju najčešće nedostaje, što odgovara podacima koje smo pronašli i u ovom istraživanju, s obzirom da čak polovica istraživanja nije pružila nikakav podatak o vršitelju intervencije. Ova spoznaja ukazuje na nužnost potpunog izvještavanja u istraživanjima, s obzirom na stav o tome kako u razvijenijim zemljama postoji nekoliko stupnjeva profesionalaca u zdravstvu koji jesu ili mogu biti uključeni u plan liječenja, a u usporedbi s zemljama u razvoju (3, 50). Dentalni higijeničar, zanimanje koje je na zapadu već etablirano, uzima parodontološki status, daje upute za održavanje oralne higijene te provodi supragingivnu i subgingivnu instrumentaciju uz nadzor parodontologa (50). Trenutne smjernice ne navode informaciju o tome tko sve može propisati adjuvantnu antiseptičku terapiju i kada to (ne)učiniti (4).

Zanimljivo, za razliku od podataka u istraživanju Jurić i suradnika (49), koji su ustanovili kako je podatak o dozi lijeka u pregledanim istraživanjima bio naveden u većini istih (70,8%), u ovom istraživanju gledajući prema stavki 8 TIDieR provjernog popisa, koncentracija i doza antiseptika bila je navedena u samo tri od deset istraživanja, dok je ostalih sedam navelo samo koncentraciju antiseptika ili nije navelo nijedan podatak. S obzirom na takvo nepotpuno i neprecizno opisivanje stavke 8 TIDieR provjernog popisa, ostalim kliničarima je uvelike otežano ili čak onemogućeno ponavljanje intervencija provedenih u tim istraživanjima, a utječe i na kvalitetu dobivenih rezultata istraživanja.

U većini istraživanja nisu navedeni podatci o individualiziranom pristupu i modifikaciji u sklopu intervencije, a koji bi morali biti opisani prema stavkama 9 i 10 TIDieR provjernog popisa, što ne zadovoljava očekivani stupanj izvještavanja. Individualizacija terapijskog protokola nekirurške terapije parodontitisa za svakog pacijenta jasno je istaknuta u kliničkim smjernicama (4).

Nijedno istraživanje prema stavci 11 TIDieR provjernog popisa nije navelo podatke o strategijama pomoću kojih su namjeravali kontrolirati ispravnost korištenja antiseptičkih preparata, a svih deset istraživanja nije imalo prijavljene rezultate o ispravnosti provođenja terapije (TIDieR stavka 12).

Analizirajući svih 12 stavki za istraživanja koja su kao intervenciju koristila antiseptičke preparate, jasna je generalizirana manjkavost i nepotpunost opisa intervencija kod prijavljenih istraživanja.

## **5.2. Potpunost izvještavanja o primjeni sistemskih antibiotika prema smjernicama TIDieR provjernog popisa**

Analizirana istraživanja imala su dobro opisane intervencije prema stavkama 1 i 2 TIDieR provjernog popisa koje se odnose na navođenje generičkog imena te teorije, obrazloženja ili cilja predložene intervencije. Ipak, prema stavci 3 TIDieR provjernog popisa podatak o farmaceutskom obliku antibiotika u pola prijavljenih istraživanja nije bio naveden, što je slično onome pronađeno kod Jurić i suradnika (49). Također, kao ni za antiseptike, čak u devet istraživanja nije naveden proizvođač antibiotika. Detaljno pružanje informacija o upotrijebljenim lijekovima, u ovom slučaju o antibioticima i njihovom farmaceutskom obliku, ima veliku važnost za kliničare s ciljem primjene i/ili usporedbe u vlastitoj praksi. Isti generički lijekovi mogu imati različite neugodne nuspojave kod različitih skupina bolesnika. Kao što pokazuju podatci iz literature (51), a i ovo je istraživanje pokazalo, parodontitis nije bolest koja se javlja izolirano, kod osoba dobrog općeg zdravlja, već i kod osoba kompromitiranog općeg

zdravlja nekom drugom kroničnom bolešću ili stanjem (npr. dijabetes, pretilost, kardiovaskularne bolesti). Kod takvih osoba, od iznimnog je značaja voditi računa o izbjegavanju neželjenih interakcija s drugim lijekovima koji su dio svakodnevne terapije. Zato je važno imati detaljne i potpune informacije o propisanom lijeku.

Stavka 4 TIDieR provjernog popisa podrazumijeva postojanost podataka o vremenu uzimanja antibiotika te posebnih uputa u vezi s administracijom antibiotika. Šest istraživanja nije pružilo ni jedan od ta dva podatka, dok su četiri omogućila informaciju o vremenu antibiotske administracije. S obzirom kako bi imedijatna antibiotska adjuvantna terapija mogla smanjiti dubinu sondiranja i povećati pričvrstak parodontnih tkiva kod inicijalno dubokih džepova, kod pacijenata s uznapredovalim generaliziranim parodontitisom koji su podvrgnuti nekirurškoj terapiji, od iznimnog bi značaja bilo što potpunije navođenje podataka o vremenu korištenja antibiotika (52). Prema kliničkim smjernicama, antibiotici bi se trebali primijeniti nakon završene supragingivne i subgingivne instrumentacije i to samo kod mlađih osoba s brzom progresijom bolesti. Svaki drugi način administracije antibiotika bio bi pogrešan, stoga bi bilo vrlo važno u prijavljenim istraživanjima navesti precizno vrijeme uvođenja ove intervencije i njeno trajanje.

Također, i u prijavljenim istraživanjima koja su kao intervenciju koristila sistemske antibiotike, podatak o osobi koja je propisala antibiotik pacijentu nije naveden u devet istraživanja. Možda je razlog tome uvriježeno mišljenje kako je parodontolog jedina osoba koja će propisati sistemska antibiotska terapiju, što bi bilo i ispravno. Ipak, ostaje nejasno tko sve može dati upute vezane uz sam protokol uzimanja antibiotika, s obzirom da se najčešće radi o dva lijeka. Svakom pacijentu trebalo bi biti usmeno objašnjeno kako uzimati lijekove, koje su moguće neugodne posljedice i kako ih riješiti te u kojem slučaju se javiti liječniku. Primjera radi, kod nekih osoba metronidazol uzrokuje mučninu i gastrointestinalne probleme pa se preporuča korištenje probiotika i izbjegavanje uživanja alkohola za vrijeme uzimanja lijeka. Pacijent mora biti detaljno upoznat sa svim mogućim nuspojavama, ali prije svega mora ga se osvijestiti o važnosti odgovornog uzimanja lijeka. Uvijek je poželjno da usmena uputa bude pismeno uobličena.

Isto kao i u slučaju antiseptičke terapije, ni za antibiotsku terapiju većina istraživanja nije omogućila podatke o individualiziranom pristupu u sklopu intervencije, a koji bi trebali biti opisani prema stavci 9 TIDieR provjernog popisa. Individualizacija terapijskog protokola nekirurške terapije za svakog pacijenta jasno je istaknuta u kliničkim smjernicama s obzirom na prirodu bolesti, jedinstvene karakteristike usne šupljine i općeg stanja svakog pojedinog pacijenta.

Za TIDieR stavku 10, koja govori o modifikaciji terapije unutar intervencije, za svih 10 istraživanja nisu prijavljeni rezultati iz čega možemo zaključiti da ih nije ni bilo, ali bi onda to trebalo biti jasno navedeno za bolju vjerodostojnost rezultata istraživanja.

Nijedno istraživanje prema stavci 11 TIDieR provjernog popisa nije navelo podatke o strategijama za kontrolu ispravnost uzimanja sistemskih antibiotika, a svih deset istraživanja nije imalo prijavljene rezultate o ispravnosti provođenja antibiotske terapije (TIDieR stavka 12). Ovi podaci pokazuju nisku razinu svijesti istraživača o važnosti odgovornog primjenjivanja antibiotske terapije u eri kada je rezistencija na antimikrobnu terapiju generalno u zabrinjavajućem porastu (53). Nadalje, nenavođenje ovih informacija slabi vjerodostojnost objavljenih rezultata istraživanja.

Ovo istraživanje imalo je i neka ograničenja. Obzirom na cijeli protokol nekirurške terapije parodontitisa, mi smo analizirali samo dvije intervencije i to one koje se kategoriziraju kao adjuvantne, a ne glavne. Nadalje, istraživanje je provedeno na malom uzorku (n=10 za oralne antiseptike, n=10 za sistemski primijenjene antibiotike) što je moglo utjecati na ishode i objašnjenje rezultata. Buduća istraživanja trebala bi obuhvatiti i objavljena istraživanja te provesti istu analizu prema smjernicama TIDieR provjernog popisa.

O važnosti kvalitete izvještavanja govori činjenica kako nedostatak iste može dovesti do poteškoća u implementaciji istraživačkih spoznaja te posljedično utjecati na kvalitetu skrbi o pacijentu (54). Prema istraživanju de Barre i suradnika, gdje se procijenivalo izvještavanje opisa intervencije u randomiziranim kontroliranim istraživanjima farmakoloških intervencija, većina istraživanja farmakoloških intervencija nije prikazala detaljan opis istih prema smjernicama TIDieR provjernog popisa (55). Potpunost izvještavanja opravdana je s najmanje tri razloga bitna za ostvarivanje napretka u kliničkoj praksi i znanju: ponavljanje intervencija u narednim istraživanjima, primjena znanja u kliničkoj praksi te pružanje informacija u svrhu dokaza (56). S obzirom na ukazanu važnost i potencijalne dobrobiti kvalitetnog izvještavanja istraživačkih intervencija, podizanju razine u liječenju parodontitisa pridonijela bi istraživanja iz drugih intervencija u protokolu nekirurške terapije parodontitisa kao što su mehanička instrumentacija, vrsta prehrane, fizička aktivnost, suplementi, probiotici itd. Isto tako, vrijedilo bi istražiti i kvalitetu izvještavanja kirurške terapije za liječenje parodontnih bolesti i stanja.

## **6. ZAKLJUČAK**

Kvaliteta izvještavanja terapijskih intervencija u protokolu nekirurškog liječenja parodontitisa koje se odnose na oralne antiseptike i sistemski primijenjene antibiotike kod prijavljenih kliničkih istraživanja nije zadovoljavajuća. Kako bi se osigurala viša razina kvalitete objavljenih radova u smislu primjenjivosti u kliničkoj praksi te mogućnost ponavljanja i uspoređivanja u znanstvenim istraživanjima, za prijavljivanje novih protokola kliničkih istraživanja, osim primjene već obveznih STROBE i SPIRIT smjernica, trebalo bi zahtijevati i primjenu smjernica TIDieR provjernog popisa.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Socransky SS, Haffajee AD. Parodontalne infekcije. U: Lang NP, Lindhe J, ur. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010. str. 207-13.
2. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(7 Suppl):1387-99.
3. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;44(5):456-462.
4. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T i sur. EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
5. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* 2000;71(12):1874-81.
6. Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J Periodontol.* 2001;72(10):1318-23.
7. Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 1998;25(3):194-201.
8. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1994;21(2):91-7.
9. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
10. Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006;77(8):1289-303.
11. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K i sur. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55(1):21-31.
12. Kornman KS, Newman MG. Role of genetics in assessment, risk, and management of adult periodontitis. U: Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal medicine.* Hamilton: B.C. Decker Inc.; 2000. str. 45-51.

13. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS i sur. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S1-S8.
14. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc.* 2000;66(11):594-7.
15. Lang NP, Schätzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36 Suppl 10:3-8.
16. Roncati M. Parodontološko liječenje. U: Roncati M, ur. *Nekirurška parodontološka terapija.* Sveta Nedjelja: Media ogled d.o.o.; 2020. str. 52-66.
17. Ramseier CA, Woelber JP, Kitzmann J, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. Impact of risk factor control interventions for smoking cessation and promotion of healthy lifestyles in patients with periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2020;47(22):90-106.
18. Famili P, Shah N, Anzur N, Family L. Early diagnosis of periodontal disease needs less treatment and prevents tooth loss. *J Dent Health Oral Disord Ther.* 2018;9(3):201–203.
19. Salvi GE, Lindhe J, Lang NP. Planiranje liječenja pacijenata s parodontalnom bolesti. U: Lang NP, Lindhe J, ur. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010. str. 655-66.
20. Roncati M. Parodontološko liječenje. U: Roncati M, ur. *Nekirurška parodontološka terapija.* Sveta Nedjelja: Media ogled d.o.o.; 2020. str. 89-100.
21. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2001;25:77-88.
22. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000.* 2002;28:72-90.
23. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. Inicijalna terapija 1 – higijena usne šupljine koju provodi pacijent. U: Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH, ur. *Parodontologija.* Zagreb: Naklada Slap; 2009. str. 235.
24. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. Lijekovi. U: Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH, ur. *Parodontologija.* Zagreb: Naklada Slap; 2009. str. 287-94.

25. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol.* 2002;29(11):975-86.
26. Mombelli A. Antimicrobial agents in periodontal prevention, therapy and maintenance: conclusions from the GABA Forum, 6 December 2002, Lyon, France. *Oral Dis.* 2003;9 Suppl 1:71-2.
27. Bedenić B. Poglavlje 15: Antibakterijski lijekovi. U: Bedenić B, ur. Antibakterijski lijekovi. Zenica: Štamparija Fojnica d.o.o; 2009. str. 221-40.
28. Mombelli A, Samaranayake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J.* 2004;54(1):3-14.
29. Equator network [Internet]. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. [pristupljeno 29. lipnja 2021.]; Dostupno na: [www.equator-network.org](http://www.equator-network.org).
30. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ i sur. CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55.
31. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K i sur. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-7.
32. Jurić D. Transparentnost kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*: izvještavanje o štetnim događajima i opis farmakološke intervencije [doktorska disertacija]. Split: Sveučilište u Splitu; 2019.
33. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D i sur. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ.* 2014;348:1687.
34. Alvarez G, Cerritelli F, Urrutia G. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. *Man Ther.* 2016;24:85-9.
35. ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. [pristupljeno 29. lipnja 2021.]; Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

36. ClinicalTrials.gov [Internet]. Glossary of Common Site Terms. [pristupljeno 29. lipnja 2021.]; Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>.
37. Iyngkaran P, Liew D, McDonald P, Thomas MC, Reid C, Chew D i sur. Phase 4 Studies in Heart Failure - What is Done and What is Needed? *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(3):216-30.
38. National Cancer Institute [Internet]. Single-blind study. [pristupljeno 13. lipnja 2021.]; Dostupno na: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/single-blind-study>.
39. Odgers-Jewell K, Ball LE, Reidlinger DP, Isenring EA, Thomas R, Kelly JT. Replicating group-based education interventions for the management of type 2 diabetes: a review of intervention reporting. *Diabet Med*. 2020;37(5):768-778.
40. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol*. 1978;49(5):225-37.
41. Dannewitz B, Krieger JK, Hüsing J, Eickholz P. Loss of molars in periodontally treated patients: a retrospective analysis five years or more after active periodontal treatment. *J Clin Periodontol*. 2006;33(1):53-61.
42. Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2004;31(9):749-57.
43. McMahon NE, Holland EJ, Miller C, Patel K, Connell LA. Activities to support the implementation of complex interventions as part of routine care: a review of the quality of reporting in cluster randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008251.
44. Yamato T, Maher C, Saragiotto B, Moseley A, Hoffmann T, Elkins M i sur. Improving completeness and transparency of reporting in clinical trials using the template for intervention description and replication (TIDieR) checklist will benefit the physiotherapy profession. *J Man Manip Ther*. 2016;24(4):183-4.
45. Wayant C, Bindernagel R, Vassar M. TIDieR checklist evaluation of clinical trial intervention reporting for recent FDA-approved anticancer medications. *BMJ Evid Based Med*. 2020;25(3):97-101.

46. Kaufmann M, Lenherr P, Walter C, Thurnheer T, Attin T, Wiedemeier DB i sur. Comparing the antimicrobial in vitro efficacy of amoxicillin/metronidazole against azithromycin-a systematic review. *Dent J (Basel)*. 2018;6(4):59.
47. European Medicines Agency [Internet]. Human regulatory. [pristupljeno 20. lipnja 2021.]; Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/clinical-data-publication/background-clinical-data-publication-policy>.
48. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T i sur. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J Dent Res*. 2017;96(4):380-387.
49. Jurić D, Bolić A, Pranić S, Marušić A. Drug-drug interaction trials incompletely described drug interventions in ClinicalTrials.gov and published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol*. 2020;117:126-137.
50. Jang YE, Kim NH. Dental hygienist job autonomy depends on the period of dental hygiene education. *Indian J Dent Res*. 2020;31(1):57-60.
51. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):7-13.
52. Kaner D, Christan C, Dietrich T, Bernimoulin JP, Kleber BM, Friedmann A. Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(7):1201-8.
53. Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial Resistance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(4):619-635.
54. Fladie IA, Rorah D, Pollard J, Jellison S, Thabane L, Murray K i sur. Evaluation of intervention reporting in published emergency medicine clinical trials. *Am J Emerg Med*. 2020;38(6):1171-1177.
55. de Barra M, Scott C, Johnston M, De Bruin M, Scott N, Matheson C i sur. Do pharmacy intervention reports adequately describe their interventions? A template for intervention description and replication analysis of reports included in a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(12):e025511.

56. Jellison S, Nolan J, Vo N, Thai M, Puljak L, Vassar M. Reporting of interventions used in anesthesiology trials: analysis using the Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist. *J Clin Epidemiol.* 2020;118:115-116.



**Cilj istraživanja:** Ispitati potpunost izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao intervencijama u kliničkim istraživanjima nekirurškog liječenja parodontitisa, objavljenim u registru *ClinicalTrials.gov*.

**Materijali i metode:** Provedeno je presječno istraživanje. Od ukupno osamdeset jednog kliničkog istraživanja iz registra *ClinicalTrials.gov* izdvojena su ona koja su u bazi „*Tabular View*“ (odjeljak „*Descriptive Information*“) i „*Study Results*“ sadržavala intervenciju davanja antiseptičke i/ili antibiotske terapije. Na taj je način izdvojeno dvadeset kliničkih istraživanja, deset za antiseptičku i deset za antibiotsku terapiju, u kojima je ispitivana potpunost izvještavanja o odabranim intervencijama s obzirom na smjernice TIDieR provjernog popisa.

**Rezultati:** Rezultati analize odabranih kliničkih istraživanja prema smjernicama TIDieR provjernog popisa pokazali su manjkavost izvještavanja o provedenim intervencijama. Za antiseptičku intervenciju jedine dvije stavke TIDieR provjernog popisa koje su precizno navedene bile su stavka 1 koja opisuje naziv intervencije (70,0%) te stavka 8 koja opisuje koncentraciju i/ili dozu te interval doziranja intervencije (70,0%). Za antibiotsku intervenciju su također stavka 1 (80,0%) i stavka 8 (>50,0%) prema TIDieR provjernome popisu bile detaljno opisane te stavka 2 koja opisuje obrazloženje, teoriju ili cilj intervencije (80%). Jasan put primjene lijeka, podatak unutar stavke 6 TIDieR provjernog popisa, za intervenciju antiseptika opisan je u samo 30,0% istraživanja dok je za antibiotsku intervenciju opisan u tek 20,0% istraživanja. Podatak o proizvođaču unutar stavke 3 TIDieR provjernog popisa za antiseptičku intervenciju nije uopće naveden, dok je u istraživanjima s antibiotskom terapijom naveden u samo 10,0% istih. Ostale stavke TIDieR provjernog popisa također su nepotpuno dokumentirane, što ukazuje na manjkavo opisivanje korištenih postupaka, vršitelja te razine stručnosti vršitelja intervencije, lokacije te individualizacije kod antiseptičke i antibiotske terapije kao intervencija u kliničkim istraživanjima za nekiruršku terapiju parodontitisa.

**Zaključak:** Potpunost izvještavanja o antiseptičkoj i antibiotskoj terapiji kao intervencijama u kliničkim istraživanjima za nekiruršku terapiju parodontitisa, objavljenima u registru *ClinicalTrials.gov*, nije na zadovoljavajućoj razini. Analizom uključenih kliničkih istraživanja prema smjernicama TIDieR provjernog popisa ukazano je na nepotpunost opisivanja protokola intervencija, koje se dalje ne mogu ponavljati, unaprijeđivati ili primjenjivati u kliničkoj praksi. Za prijavljivanje i objavljivanje budućih kliničkih istraživanja osim CONSORT i SPIRIT



smjernica, trebalo bi zahtijevati i opis prijavljenih intervencija prema smjernicama TIDieR provjernog popisa.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Completeness of reporting on antiseptic and antibiotic therapy as interventions in clinical trials for non-surgical therapy of periodontitis.

**Research objectives:** To examine the completeness of reporting on antiseptic and antibiotic therapy as interventions in clinical trials for non-surgical treatment of periodontitis, published in the *ClinicalTrials.gov* registry.

**Materials and methods:** A cross-sectional survey was conducted. Out of a total of eighty-one clinical trials from the *ClinicalTrials.gov* registry, those that contained an antiseptic and/or antibiotic intervention in the „*Tabular View*“ („*Descriptive Information*“ section) and „*Study Results*“ database were selected. In this way, twenty clinical trials were singled out, ten both for antiseptic and for antibiotic therapy, in which the completeness of the reporting of selected interventions was examined with regard to the TIDieR checklist guidelines.

**Results:** The results of the analysis of selected clinical trials according to the TIDieR checklist guidelines showed a lack of reporting on the interventions performed. For antiseptic intervention, the only two TIDieR checklist items that were precisely listed were item 1 describing the name of the intervention (70,0%) and item 8 describing the concentration and/or dose and the dosing interval of the intervention (70,0%). For antibiotic intervention, also item 1 (80,0%) and item 8 (> 50,0%) according to the TIDieR checklist were described in detail with item 2 as well, describing the rationale, theory or objective of the intervention (80,0%). A clear route of administration, the data within item 6 of the TIDieR checklist, for antiseptic intervention was described in only 30,0% of studies while for antibiotic intervention it was described in only 20,0% of studies. The manufacturer's data within item 3 of the TIDieR checklist for antiseptic intervention is not stated at all, while in studies with antibiotic therapy it is stated in only 10,0% of the same. Other items of the TIDieR checklist are also incompletely documented, indicating a lack of description of the procedures used, the performer and the level of expertise of the intervention provider, location and individualizations in antiseptic and antibiotic therapy as interventions in clinical trials for non-surgical periodontitis therapy.

**Conclusion:** The completeness of reporting on antiseptic and antibiotic therapy as an intervention in clinical trials for non-surgical treatment of periodontitis published in the *ClinicalTrials.gov* registry is not at a satisfactory level. The analysis of the included clinical trials according to the TIDieR checklist guidelines indicated the incompleteness of the

description of the intervention protocols, which can not be further repeated, improved or applied in clinical practice. In addition to the CONSORT and SPIRIT guidelines, a description of reported interventions according to the TIDieR checklist guidelines should be required to report and publish future clinical trials.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Antonio Šošić rođen je u Splitu 13. srpnja 1996. godine. Osnovnu školu „Kraljica Jelena“ završio je u Solinu. Opću gimnaziju „Vladimir Nazor“ završio je 2015. godine u Splitu. Nakon završenog gimnazijskog obrazovanja, upisuje Studij dentalne medicine na Medicinskom fakultetu u Splitu u akademskoj godini 2015./2016. Tijekom studija obnaša funkciju predstavnika generacije studenata u akademskim godinama 2019./2020. te 2020./2021. Od rujna 2020. godine član je studentskog zbora te fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta u Splitu. Višestruki je dobitnik stipendije grada Solina za darovite studente. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme redovito se bavi sportom (nogomet, triatlon). Ponosni je sin, brat i prijatelj.



**Privitak 1.** Klasifikacija parodontitisa na stadije prema razini interdentalnog kliničkog gubitka pričvrstka, radiološkom gubitku kosti i gubitkom zuba te prema složenosti, opsegu i rasprostranjenosti (4, 13)

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



**Privitak 2.** Klasifikacija parodontitisa na razrede koji pokazuju biološke značajke bolesti, ponašanje u vidu dokaza ili rizika za brzo napredovanje, očekivani odgovor na liječenje te utjecaj na sistemsko zdravlje (4, 13)

RAZRED	GLAVNI KRITERIJI		MODIFIKATORI RAZREDA		
	Izravan dokaz napredovanja	Neizravan dokaz napredovanja	Faktori rizika		
	Radiološki gubitak kosti ili CAL	% gubitka kosti/dob	Tip fenotipa	Pušenje	Dijabetes
<b>A: sporo napredovanje</b>	Dokaz kako nema gubitka tijekom 5 godina	< 0,25	Velike količine biofilma s niskom razinom destrukcije	Nepušač	Normoglikemija
<b>B: umjereno napredovanje</b>	< 2 mm tijekom 5 godina	0,25–1,00	Destrukcija proporcionalna s količinom biofilma	< 10 cigareta dnevno	HbA1c < 7,0% kod pacijenata s dijabetesom
<b>C: brzo napredovanje</b>	≥ 2 mm tijekom 5 godina	> 1,0	Nerazmjer između količine biofilma i destrukcije	≥ 10 cigareta dnevno	HbA1c ≥ 7,0% kod pacijenata s dijabetesom

**Privitak 3.** Kemijska kontrola plaka – antiseptička sredstva (23)

<b>Vrsta tvari</b>	<b>Primjer</b>	<b>Djelovanje</b>	<b>Proizvod</b>
<b>Bisbigvanidi</b>	Klorheksidin CHX	Antimikrobno	Otopine za ispiranje usne šupljine, želei, paste za zube, sprejevi za grlo
<b>Kvaterni amonijevi spojevi</b>	Cetilpiridin klorid Benzalkon klorid	Antimikrobno	Otopine za ispiranje usne šupljine
<b>Fenoli i eterična ulja</b>	Timol, mentol, ulje eukaliptusa Triklosan	Antimikrobno, smanjuju upalu	Otopine za ispiranje usne šupljine, paste za zube
<b>Metalni ioni</b>	Kositar, cink Stroncij, kalij	Antimikrobno Desenzibilizirajuće	Otopine za ispiranje usne šupljine, paste za zube
<b>Halogeni</b>	Natrij-fluorid Kositar-fluorid Aminofluorid Povidon-jod	Inhibiraju karijes, desenzibilizirajuće Antimikrobno	Paste za zube, želei, otopine za ispiranje usne šupljine, lakovi
<b>Aminoalkoholi</b>	Delmopinol	Inhibiraju stvaranje biofilma	Otopina za ispiranje Proizvod još nije dostupan
<b>Spojevi koji otpuštaju kisik</b>	Vodik-peroksid Natrij-perborat	Antimikrobno	Otopine za ispiranje usne šupljine
<b>Biljni proizvodi</b>	Sangvinarin	Antimikrobno	Otopine za ispiranje usne šupljine, paste za zube
<b>Enzimi</b>	Glukoza-oksidaza Amiloglukozidaza	Antimikrobno	Pasta za zube

**Privitak 4.** Sistemski antibiotici – adjuvantna parodontna terapija (preuzeto iz 27)

<b>Skupina</b>	<b>Ime antibiotika</b>	<b>Razina antimikrobne aktivnosti</b>	<b>Mehanizam djelovanja</b>	<b>Doza (mg/dan)</b>	<b>Trajanje (dani)</b>
<b>Tetraciklini</b>	Tetraciklin Doksiciklin Minociklin	Bakteriostatici	Inhibicija sinteze bjelančevina	4 x 250	14-21
<b>Penicilini</b>	Amoksicilin (+125 mg klavulonske kiseline) Augmentin	Baktericidi	Inhibicija sinteze staničnog zida; inhibicija inaktivacije $\beta$ -laktama	3 x 500	7-10
<b>Nitroimidazoli</b>	Metronidazol	Baktericidi	Slobodnim radikalima oštećuje DNK	3 x 500	7-10
<b>Makrolidi</b>	Azitromicin	Baktericidi	Ometaju sintezu bjelančevina	3 x 33	> 4
<b>Linkozamidi</b>	Klindamicin	Bakteriostatici/ baktericidi	Inhibicija sinteze bjelančevina	4 x 300	7-10
<b>Kinoloni</b>	Ciprofloksacin	Baktericidi	Inhibira replikaciju DNA	2 x 500	7-10