



УНИВЕРЗИТЕТ СВ. „КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ



др. Симона Велимир Тошевска DDS,MSc,SCi

**ВЛИЈАНИЕТО НА ХИЈАЛУРОНСКАТА КИСЕЛИНА ВРЗ
ТКИВАТА НА ПАРОДОНТОТ**

Докторски труд

Скопје, 2022

Докторант:

СИМОНА ВЕЛИМИР ТОШЕВСКА

Тема:

ВЛИЈАНИЕТО НА ХИЈАЛУРОНСКАТА КИСЕЛИНА ВРЗ ТКИВАТА НА
ПАРОДОНТОТ

Тема:

ВЛИЈАНИЕТО НА ХИЈАЛУРОНСКАТА КИСЕЛИНА ВРЗ ТКИВАТА
НА ПАРОДОНТОТ

Симона Велимир Тошевска

**ВЛИЈАНИЕТО НА ХИЈАЛУРОНСКАТА КИСЕЛИНА ВРЗ ТКИВАТА НА
ПАРОДОНТОТ**

- А П С Т Р А К Т -

Вовед: Проблемот со зачувувањето на оралното здравје, поточно лекувањето и спречувањето на пародонталната болест, треба да биде паралелен чекор со модерните технички и технолошки достигнувања. Истражувачките алатки на клеточната и молекуларна биологија докажале дека хијалуронската киселина како носител на бројни регенеративни, антиинфламаторни, остеоиндуктивни, антимикробни особини го поттикна нашиот интерес да ги проследиме можните ефекти во пародонталната регенерација. Литературните податоци кои се однесуваат на овој проблем се неконклузивни и малубројни и поголемиот дел од нив го согледуваат дејството од различен аспект од нашиот интерес па затоа се одлучивме да спроведеме испитување кое е и основна

- **цел** на оваа докторска дисертација, да ги проследиме ефектите на хијалуронската киселина врз ткивата на пародонтот.

Основни работни хипотези на испитувањето беа:

- -во региите каде е користена хијалуронска киселина длабочина на пародонтален џеб е помала за разлика од региите без хијалуронска киселина
- - во региите каде е користена хијалуронска киселина дебелината на гингивата е поголема за разлика од региите без хијалуронска киселина
- - во региите каде е користена хијалуронска киселина количеството на ново добиена коска е поголемо за разлика од региите без хијалуронска киселина
- -во региите каде е користена хијалуронска киселина индексот на гингивална инфламација е помал за разлика од региите без хијалуронска киселина
- -во региите каде е користена хијалуронска киселина губитокот на атачмен е помал за разлика од региите без хијалуронска киселина

Методологија на истражувањето: За реализација на поставените цели испитувањата беа спроведени на Клиниката за Болести на устата и Пародонтот на Стоматолошкиот факултет во Скопје. Испитувањето беше дизајнирано така да беа оформени две групи испитаници: испитувана група и контролна група, со вкупен број на пациенти 30. За секој пациент беше пополнет анкетен прашалник и беа одредени длабочина на пародонтален џеб, губиток на атачмен, рецесија, гингивално крварење и гингивална инфламација. Сите пациенти пост оперативно беа следени со СВСТ дијагностичката радиографска алатка и беа проследени следните параметри:

- дебелина на гингива, длабочина на пародонтален џеб, длабочина на фуркациониот дефект, дебелина на коска во вестибуло-орален правец како и мезиодистален правец

По согледување на добиените резултати и изведените заклучоци можеме да изведеме општ **заклучок** дека користењето на хијалуронската киселина во оперативниот третман на пародонтопатијата има пред се ефекти на побрзо смирување на инфламацијата и крварењето во првите месеци давајќи на тој начин можност да течат побрзо и поефикасно репараторните и регенеративните процеси на придобивање на нова коска за која се остварија подобри резултати во однос на контролната група како и редукција на длабочината на пародонталните џебови остварување на покоронарен припој кој иако не достигна статистичка значајност сепак беше евидентиран. Свкупното разгледување дава основа да се препорача користењето на хијалуронската киселина заедно со коска во водената ткивна регенерација во пародонтологијата .

Клучни зборови: хијалуронска киселина, пародонтопатија, пародонтален џеб, водена коскена и ткивна регенерација

Simona Velimir Toshevska

THE EFFECT OF HYALURONIC ACID ON PERIODONTAL TISSUE

- A B S T R A C T -

-

Introduction: The problem of preserving oral health, more precisely the treatment and prevention of periodontal disease, should be a parallel step with modern technical and technological advances. Research tools in cellular and molecular biology have proven that hyaluronic acid as a carrier of numerous regenerative, anti-inflammatory, osteoinductive, antimicrobial properties has stimulated our interest to follow the possible effects in periodontal regeneration. The literary data related to this problem are inconclusive and few and most of them perceive the effect from a different aspect of our interest, so we decided to conduct a study which is basic

- **The aim** of this doctoral dissertation is to follow the effects of hyaluronic acid on periodontal tissues.

The basic working hypotheses of the test were:

- -in regions where hyaluronic acid is used the depth of the periodontal pocket is lower than in regions without hyaluronic acid
- - in regions where hyaluronic acid is used, the thickness of the gingiva is higher than in regions without hyaluronic acid
- - in regions where hyaluronic acid is used the amount of newly obtained bone is higher than in regions without hyaluronic acid
- -in regions where hyaluronic acid is used the gingival inflammation index is lower than in regions without hyaluronic acid
- -in regions where hyaluronic acid is used the loss of attachment is lower than in regions without hyaluronic acid

Research methodology:: For the realization of the specific goals, the examinations were conducted at the Clinic for Oral Diseases and the Periodontist at the Faculty of Dentistry in Skopje. The study was designed to form two groups of subjects: a study group and a control group, with a total number of 30 patients. . All patients were postoperatively monitored with the CBCT diagnostic radiographic tool and the following parameters were monitored:

- thickness of the gingiva, depth of the periodontal pocket, depth of the furcation defect, thickness of the bone in the vestibulo-oral direction as well as mesiodistal direction

After reviewing the obtained results and the conclusions drawn, we can draw a general **conclusion** that the use of hyaluronic acid in the operative treatment of periodontitis has primarily effects of faster calming of inflammation and bleeding in the first months, thus allowing faster and more efficient repair and regeneration processes of obtaining new bone for which better results were achieved compared to the control group as well as reduction of the depth of the periodontal pockets, achievement of a coronary attachment which, although it did not reach statistical significance, was still recorded. The overall review provides a basis for recommending the use of hyaluronic acid along with bone in guide tissue regeneration in periodontology.

Keywords: hyaluronic acid, periodontitis, periodontal pocket, guide bone and tissue regeneration

Изјавувам дека докторскиот труд е оригинален труд што го имам изработено самостојно.

Своерачен потпис на докторантот

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Потпис на авторот,

СОДРЖИНА

Апстракт.....	3
Вовед.....	7
Преглед на литературни податоци.....	18
Работни хипотези.....	23
Применети научни методи и начин на работа.....	24
Добиени резултати и нивно значење.....	30
Заклучок.....	58
Список на користена литература и други извори.....	60
Прилози.....	65

ВОВЕД

Науката како извор на знаење се создава и развива со научно-истражувачка работа, иако е мисловна, сепак таа се развива само на честност, доверба и доследна примена на најдобрите можни постојани постапки во потрага по нови знаења и обезбедување докази за научно поставените претпоставки и хипотези.⁽¹⁾ Истражувања во областа на стоматологијата во последниве 50-тина години, научниците вниманието го насочија на бројни значајни барања во пародонтологијата, во нејзината етиопатогенеза но највеќе се задржаа на пародонталните регенеративни можности и терапија.

Пародонталната болест според современите концепти, се разгледува од аспект на високо координиран и добро регулиран нормален имунолошки одговор на ткивото предизвикан од хронична бактериска инфекција, при што бактериската флора е разновидна, слабо вирулентна и сиромашна по бројност. За разлика од микробиолошката етиологија, мноштво фактори, како што се, животната средина и генетските фактори, се разгледувани во моделирањето на микробиолошките интеракции на испитаникот кои на крајот одлучуваат за клиничката слика на пародонталната болест и за нејзина терапија.⁽²⁾ Во оваа смисла и студиите базирани на животни како и одредени испитувања спроведени на население покажуваат дека пародонталната регенерација и терапија дава можност за нови современи концепти меѓу кои е и хијалуронската киселина која се покажала како посредник за успешна терапија.

Истражувачките алатки на клеточната и молекуларна биологија докажале дека хијалуронската киселина се произведува и од фибробластите во присуство на ендотоксин и игра важна антиинфламаторна улога преку инхибиција на уништувањето на ткивата и го олеснува процесот на лекување⁽³⁾. Заради ваквата можност Рабаседа ја преиспита широката употреба на хијалуронската киселина за лекување на воспалителни состојби на коленото и темпоромандибуларниот зглоб, што доведе до проучување на неговата локална примена во третманот на пародонталните заболувања.⁽⁴⁾ Проблемот со зачувувањето на оралното здравје, поточно лекувањето и спречувањето на пародонталната болест, треба да биде паралелен чекор со модерните технички и технолошки достигнувања. Сиромашните литературни податоци кои говорат за отежнато пародонтално хируршко лекување кај пациентите со употребата на хијалуронската киселина го поттикнаа нашиот интерес посериозно да ја разгледаме оваа проблематика.

Резултатите од ова истражување очекуваме да имаат придонес во познавањето на влијанието на хијалуронската киселина врз пародонталната регенерација и нејзино применување во секојдневието на пародонтологијата.

Добиените резултати од истражувањето заедно со податоците од литературата ни дадоа релевантни сознанија за оптимално научно поткрепено планирање и реализација за успешен пародонтален третман.

Оправданоста за користењето на хијалуронската киселина во пародонталната хирургија потекнуваат од својствата и улогата на хијалуронската киселина на повеќе нивоа како во анти-инфламаторните, имуномодулирачките и репаративните процеси во организмот.

ВОВЕД 1.1

Хијалуронска киселина (ХА) е природен несулфатиран гликозаминогликан со висока молекуларна тежина од 4,000-20,000,000 далтони. НА структурата се состои од полианионски дисахаридни единици на глукуронска киселина и N-ацетил-глукозамин поврзани со наизменични b1-3 и b1-4 врски. Тоа е линеарен полисахарид на екстрацелуларниот матрикс на сврзното ткиво, синовијалната течност, ембрионскиот мезенхим, кожата и многу други органи и ткива на телото. Повеќето клетки на телото се способни за синтеза на хијалуронска киселина и синтезата се одвива во клеточната мембрана.⁽⁵⁾ Хијалуронот се врзува за многу други молекули на екстрацелуларниот матрикс, специфично се врзува за клеточните тела преку рецепторите на клеточната површина и има единствен начин за синтеза во кој молекулата веднаш се екструдира во екстрацелуларниот простор по формирањето.⁽⁶⁾ Преку неговите комплексни интеракции со матриксните компоненти и клетки, хијалуронот има повеќеслојна улога во биологијата, користејќи ги двете физио-хемиски и биолошки својства. Биолошките улоги се движат од чисто структурна функција во екстрацелуларниот матрикс до развојна регулација преку ефектите на клеточното однесување преку контрола на макро и микроенергетските ткива, како и преку директни рецепторни посредувани ефекти врз генската експресија. Меѓу молекулите на екстрацелуларниот матрикс, има уникатни хигроскопни и вискоеластични својства.⁽⁷⁾

Хијалуронска киселина исто така наречена хијалурон, е анионска, гликозаминогликанска киселина дистрибуирана широко низ сврзното, епителното и нервните ткива. Тој е единствен меѓу гликозаминогликаните по тоа што е несулфиран, а се формира во плазма мембраната наместо во Голџиевиот апарат. Човечкиот синовијален хијалурон во просек е околу 7 милиони далтони на молекула, или околу дваесет илјади дисахаридни мономери, додека други извори споменуваат 3-4 милиони далтони.⁽⁸⁾ Една од главните компоненти на екстрацелуларниот матрикс, хијалуронската киселина, значително придонесува за размножување и миграција на клетките, а исто така може да биде вклучена во прогресијата на некои малигни тумори. Просечно 70 kg лице има приближно 15 грама хијалуронскаа киселина во организмот, од кои една третина се деградира и синтетизира секој ден.⁽⁹⁾ Хијалуронска киселина е исто така компонента на групата А стрептококна вонклеточна капсула, и се верува дека игра важна улога во вируленцијата.⁽¹⁰⁾

Хигроскопска природа

Хијалуронска киселина е една од најпознатите хигроскопни молекули познати во природата. Кога НА е инкорпорирана во воден раствор, поврзувањето со водород се јавува помеѓу соседните карбоксилни и N-ацетилни групи; оваа функција овозможува хијалуронска киселина да ја одржува конформативната вкочанетост и да ја задржува водата. Еден грам хијалуронска киселина може да се врзува до 6 L вода. Како физички материјал, има функции во просторно пополнување, подмачкување, апсорпција на шок и исклучување на протеините.⁽¹¹⁾

Вискоеластични својства

Вискоеластичните својства на материјалот може да ја забават пенетрацијата на вирусите и бактериите, карактеристика од особен интерес во третманот на пародонталните заболувања. Хијалуронот како вискоеластична супстанца помага во пародонталните регенеративни процедури преку одржување на простори и заштита на

површини. ⁽¹¹⁾ Преку препознавање на својата хигроскопска и вискоеластична природа, хијалуронската киселина може да влијае на функцијата на клетките која ги модифицира околните клеточни и екстрацелуларните микро и макро средини.

Хијалуронот има многу структурни и физиолошки функции во рамките на ткивата, вклучувајќи ги и екстрацелуларните и клеточните интеракции, интеракцијата помеѓу факторот на раст и регулирањето на осмотскиот притисок и подмачкувањето на ткивата, што помага во одржувањето на структурниот и хомеостатскиот интегритет на ткивата. ⁽¹²⁾

Модулација на воспаление – ефекти на хијалуронската киселина

- Во почетните фази на воспаление
- Подобрена инфилтрација на инфламаторните клетки и екстрацелуларниот матрикс во раната
- Зголемено производство на цитокини од воспалителни клетки и клетки на екстрацелуларниот матрикс.
- Организација и стабилизација на гранулационото ткиво
- Инхибиција на воспалителни серински протеинази добиени од клетките. ⁽¹³⁾

Во раната воспалителна фаза на санирање на раните, ХА е во изобилство како налик на оштетено ткиво, веројатно како одраз на зголемената синтеза.⁽¹⁴⁾ ХА делува како промотор на рано воспаление, што е клучно во целиот процес на заздравување на раните на кожата. Во моделот како налик на торба за воздушни мириси на воспаленија предизвикани од карагенан / IL-1, ХА е забележана за подобрување на клеточната инфилтрација. ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾ и покажа доза за зголемување на проинфламаторните цитокини TNF- α и IL-8 производство од човечки матични фибробласти во концентрации на ХА од 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$ до 1 mg / mL преку механизам со посредство на CD44. Ендотелните клетки, во одговор на воспалителните цитокини како TNF- α и бактерискиот липополисахарид, исто така, го синтетизира хијалуронот, за што се покажа дека ја олеснува примарната адхезија на лимфоцитите активирани со цитокини, кои ги изразуваат варијантите за врзување на хијалуронот на CD44 под ламинарен и статичен проток. ХА има контрадикторни двојни функции во воспалителниот процес. Тоа не само што може да го промовира воспалението, како што е наведено погоре, но исто така може да го смири воспалителниот одговор, што може да придонесе за стабилизирање на матрицата на ткивото при гранулација, како што е опишано во следниот дел. Иако воспалението е составен дел од формирањето на ткивото на гранулација, за да се продолжи со нормална репаратура на ткивата, воспалението треба да се моделира. Првично гранулационото ткиво е многу воспалително со висока стапка на обрт на ткивата посредувани од ензими што ги деградираат матриксите и реактивните метаболити на кислород кои се производи на воспалителни клетки. ⁽¹⁴⁾ Стабилизацијата на матрицата на ткивото на гранулација може да се постигне со умерено воспаление. ХА функционира како важен модератор во овој процес на умереност, што е во спротивност со неговата улога во воспалителна стимулација, како што е опишано погоре. ХА може да заштити од слободно-радикално оштетување на клетките. Ова може да му се припише на неговата сопственост на слободно радикално чистење, физичкохемиска карактеристика што ја делат големите полијонски полимери.

Во моделот на стаорец на својство на слободно радикално чистење, ХА се покажа дека го намалува оштетувањето на гранулационото ткиво. Покрај улогата на слободно-радикална задача, ХА може да функционира и во негативна повратна врска од воспалително активирање преку специфични биолошки интеракции со биолошките состојки на воспалението.⁽¹⁴⁾ TNF- α , важен цитокин генериран во воспаление, го стимулира изразот на TSG-6 (TNF-стимулираниот ген 6) кај фибробластите и воспалителните клетки. TSG-6, протеински врзувачки за ХА, исто така формира стабилен комплекс со инхибитор на серумска протеиназа IaI (Интер- α -инхибитор) со синергистички ефект врз плазмин-инхибиторната активност на вториот. Плазмин е вклучен во активирање на протеолитичката каскада на металопротеиназите на матрицата и другите протеинази што доведуваат до воспалително оштетување на ткивата. Затоа, дејството на комплексот TSG-6 / IaI, кој може дополнително да се организира со врзување на ХА во клеточната матрица, може да послужи како моќна врска за негативни повратни информации до умереното воспаление и да го стабилизира гранулационото ткиво како што напредува заздравувањето. ⁽¹⁵⁾

Стимулација на клеточната миграција, пролиферација и диференцијација

Извонредната хидрофиличност на хијалуронската киселина го прави коагулумот поприемлив и со тоа е поверојатно да се подложи на колонизација од страна на клетките посветени на реконструкцијата на оштетеното ткиво со миграција, пролиферација и диференцијација на мезенхималните и базалните кератиноцити.

Миграцијата на клетките е неопходна за формирање на гранулационото ткиво.⁽¹⁶⁾ Во раната фаза на гранулационото ткиво доминира хијалуронска киселина богата со екстрацелуларна матрица, која се смета за погодно опкружување за миграција на клетките во оваа привремена матрица на рани. Придонесот на хијалуронската киселина во миграција на клетките може да се припише на неговите физичкохемиски својства, како и на неговите директни интеракции со клетките. Хијалуронската киселина обезбедува отворена хидрирана матрица што ја олеснува миграцијата на клетките⁽¹⁶⁾, додека другата улога е насочена кон миграција и контрола на механизмите за локомотивни клетки кои се посредувани преку специфичната меѓусебна интеракција помеѓу ХА и рецепторите на површината на ХА. Како што беше дискутирано претходно, трите главни рецептори на површината на клетките за ХА се CD44, RHAMM и ICAM-1. RHAMM е повеќе поврзан со миграцијата на клетките. Формира врски со неколку протеински кинази поврзани со локомтација на клетките, на пример, протеинска киназа регулирана со екстрацелуларен сигнал (ERK), p125fak и pp60c-src.^{(17) (18) (19)} За време на развојот на фетусот, миграцискиот пат низ кој мигрираат нервните сребени клетки е богат со хијалуронска киселина.⁽¹⁶⁾ Хијалуронската киселина е тесно поврзана со процесот на миграција на клетките во матрицата на ткивото на гранулацијата, а студиите покажуваат дека движењето на клетките може да биде инхибирано, барем делумно, со деградација на ХА или блокирање на зафатеноста на рецепторот на ХА. ⁽²⁰⁾ Со обезбедување на динамична сила на ќелијата, синтезата на ХА, исто така, се покажа како со миграцијата на клетките. ⁽²¹⁾ Во суштина, ХА се синтетизира во плазматската мембрана и се пушта директно во клеточната средина.⁽¹⁶⁾ Ова може да придонесе за хидрираната микроекологија на местата на синтеза и е неопходна за миграција на клетките преку олеснување на одвојувањето на клетките.

Ефект врз ангиогенезата

Хијалуронската киселина со ниска молекуларна тежина има значаен ангиоген ефект, додека, изненадувачки, високата молекуларна тежина има спротивен ефект. Хијалуронска киселина како главна компонента на екстрацелуларната матрица и има клучна улога во регенерацијата на ткивата, реакцијата на воспалението и ангиогенезата, кои се фази на поправка на раните на кожата. Од 2016 година, прегледите што го проценуваат ефектот за промовирање на заздравување на раните, сепак, покажуваат само ограничени докази од клинички истражувања кои влијаат на изгореници, дијабетични стапала или било какви хируршки интервенции на кожата.⁽²²⁾ Во форма на гел, хијалуронска киселина се комбинира со вода и отекува, што го прави корисно во третманите на кожата како дермално полнење за третман на брчки на лицето и трае околу 6 до 12 месеци, клинички третман со регулаторно одобрување.

Бактериостатски ефект

Неодамнешните студии за регенеративни хируршки процедури покажуваат дека намалувањето на бактериското оптоварување на местото на раната може да го подобри клиничкиот исход на регенеративната терапија. Високата концентрација на хијалуронска киселина со средна и ниска молекуларна тежина има најголем бактериостатски ефект, особено на *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, видови на *Prevotella oris*, *Staphylococcus aureus* најчесто се наоѓаат во орални гингивални лезии и периодонтални рани. Клиничката примена на хијалуронските киселински мембрани, гелови и сунѓери за време на хируршката терапија може да ја намали бактериската контаминација на местото на хируршка рана, со што се намалува ризикот од постоперативна инфекција и промовирање на повеќе предвидлива регенерација.⁽²³⁾ Исто така, група автори објавија дека хијалуронската киселина е анти-лепило и поседува антимикробна моќ, што би се додале уште две корисни карактеристики при имплантација на местата при повреди. Како хидрофилен природен полимер, нејзините антимикробни ефекти врз вообичаени патогени микроорганизми, како што се Стафилокок, β -хемолитичен стрептокок, псевдомонас аругиноза, ентерококус и други се докажани во разни студии⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾, иако имало и други истражувања со контрадикторни резултати за специфичните бактерии како што се *S. mutans*⁽²⁷⁾. Исто така, проучени се анти-лепилните и антибактериски својства на ХА, што укажува на анти-лепило зависно од концентрација на *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Ефектот на бактериите што создаваат хијалуронидаза не беше земен за предвид, сепак, и механизмите за инхибиција зад резултатите се нејасни. Па така, потребна е понатамошна истрага, како што забележаа авторите. Всушност, пред какви било практични апликации, треба да се земе предвид антибактерискиот ефект врз обичните патогени присутни на хируршките места⁽²⁷⁾. Покрај тоа, користењето на способност за носење на хијалуронска киселина да вчита антисептици е подобар начин за спречување на инфекција.

Остеокондуктивен потенцијал

Хијалуронската киселина ја забрзува регенерацијата на коските со помош на хемотаксис, пролиферација и последователна диференцијација на мезенхималните клетки. Хијалуронската киселина ги дели коскените индуциски карактеристики со остеогени супстанции како што се коскениот морфогенетски протеин-2 и остеопонтин. Гранулационото ткиво е перфузирано, фиброзно сврзано ткиво кое го заменува фибринскиот тромб во заздравување на раните. Обично расте од основата на раната и

е во состојба да полни рани од речиси секоја големина што ја лекува. ХА е во изобилство во матриксот на ткивото при гранулација. Различни функции на клетки кои се неопходни за репарација на ткивата може да се припишат на оваа мрежа богата со ХА. Овие функции вклучуваат олеснување на миграцијата на клетките во привремената матрица при раните, овозможува размножување на клетките и организирање на матрицата на ткивото при гранулација. Иницирање на воспаление е клучно за формирање на гранулационо ткиво затоа, проинфламаторната улога на ХА како што беше дискутирано погоре, исто така, придонесува во оваа фаза на зараснување на раните. (28)

Функција на носач на биоматеријално скеле во истражувачки инженеринг на ткива

Хијалуронска киселина е биокompatibilна и суштински безбедна за употреба, при што не е пронајден доказ за цитотоксичност. Гел на хијалуронска киселина, инјекции или орални (преку уста), не треба да се користи кај пациенти со алергии. Неодамнешните студии за регенеративни хируршки процедури индицираат дека намалувањето на бактериското оптоварување на местото на раната може да го подобри клиничкиот исход на регенеративната терапија. Исто така Хијалуронската киселина може да дејствува како биоматеријално скеле за други молекули, како што се BMP-2 и PDGF-BB, кои се користат во техниките за регенерација на коските и истражувањата за ткивно инженерство. (29)

Хијалуронска киселина се синтетизира со класа на интегрални мембрани на протеини наречени хијалурон синтази, од кои трите имаат три вида: HAS1, HAS2 и HAS3. Овие ензими го издолжуваат хијалуронот со додавање на глукуронска киселина и Н-ацетилглюкозамин во новосозданиот полисахарид, бидејќи се екструдира преку АБЦ-транспортер преку клеточната мембрана во екстрацелуларниот простор. (30) Терминот фасциати беше додаден во науката за да се опишат клетки слични на фибробластите, кои ќе синтетизираат хијалуронска киселина. (31) (32). Синтезата на хијалуронска киселина се покажа дека е инхибирана од 4-метилумбелиферон (химекромон, хепарвит), дериват на 7-хидрокси-4-метилкумарин. (33) Оваа селективна инхибиција (без да се инхибираат други гликозаминогликани) може да се покаже како корисна во спречувањето на метастази на малигни клетки на туморот. (34) Постои повратна информација на инхибиција на синтезата на хијалуронот со хијалурон со мала молекуларна тежина (<500kDa) при високи концентрации, но стимулацијата од висока молекуларна тежина (> 500kDa) ХА кога се тестира, се култивира во човечките синовијални фибробласти. (35) *Bacillus subtilis* неодамна е генетски модифициран за култура комерцијална формула да дава хијалурон, во патентиран процес за производство на производ од човечка класа. Фасцијата е вид на биолошка клетка која произведува екстрацелуларна матрица богата со хијалурон и истата го модулира лизгањето на мускулните фасции. Фасциите се клетки слични на фибробластите, тие се во облик на тркалезна форма со заоблени јадра и имаат помалку издолжени клеточни процесуси кога се споредуваат со фибробластите. Фасцитите се групираат по горната и долната површина на фасциантниот слој. Фасциите произведуваат хијалурон, што го регулира фацијалното лизгање. (31)

Деградација

Хијалуронската киселина може да се деградира од семејство на ензими наречени хијалуронидази. Кај луѓето, има најмалку седум видови на ензими слични на хијалуронидазата, од кои неколку се супресори на туморот. Производите за деградација на хијалурон, олигосахариди и хијалурон со многу мала молекуларна тежина, покажуваат про-ангиогени својства. Покрај тоа, неодамнешните студии покажаа дека фрагментите на хијалурон, а не на матична молекула со висока молекуларна тежина, можат да предизвикаат воспалителни реакции во макрофагите и дандричните клетки при повреда на ткиво и трансплантација на кожа. Хијалуронската киселина може да се деградира и преку не-ензимски реакции. Овие вклучуваат кисела и алкална хидролиза, ултразвучно распаѓање, термичко распаѓање и деградација од оксиданти. (36) (37), (38)

ХА е основна компонента на пародонталниот лигамент и игра разни важни улоги при регенерација на клетките, миграција и диференцијација посредувани од различните протеини за врзување на ХА и мобилни - површински рецептори како што се CD44. Овој антиген CD44 е изразен во пародонталните ткива и интеракцијата со ХА-CD44 е поврзана со активности за размножување и минерализација на клетките на пародонталниот лигамент (PDL) (39). CD44 е молекула со еден синцир составена од: N-терминален вонклеточен домен кој содржи места за врзување на лиганд, мембрана во проксималниот регион, трансмембрански сегмент и цитоплазматски дел. (40). Молекуларната големина на CD44 се движи од 80 до 150 kDa во зависност од променливото спојување од најмалку 11 од 21-те егзони што кодираат за CD44. Поточно, клетките на пародонталниот лигамент изразуваат изоформи CD44 и CD44H (41,42) CD44 го регулира размножувањето и минерализацијата на клетките во пародонталниот лигамент. Клучно научно истражување докажува **Zeinab Al-Rekabi** со колегите на инвиво студија, каде што нивните резултати сугерираат силен доказ дека ХА влијае на контрактилност во клетките на пародонталниот лигамент, што пак предизвикува овие клетки да се движат побавно и да мигрираат пократки растојанија. Кога би се дало целосно внимание на ова истражување, тоа вели дека CD44, хијалуронската киселина и Т-лимфоцитите стимулираат фитбек од цитокинините и супресорни Т-клетки како и В-растечки клетки но и најбитно го активираат макрофагниот систем. (43) По ова би следело дека хијалуронската киселина ја има улогата на моќен антиинфламаторен посредник, со што би се видело подобар и побрз репараторен ефект кај меките и тврдите ткива.

ХА е како метаболит или дијагностички маркер на воспаление во гингивалната пункција на гингивата како и значаен фактор во растот, развојот и репарацијата на ткивата. Врз основа на сегашните докази во литературата, сега е познато е дека заедно со механичка терапија, употреба на хемотерапевтски агенси обезбедуваат подобар третман стратегија. Најчестите хемотерапевтски агенси се антимикробни и антиинфламаторни лекови. Тие се администрираат или системски или локално. Тематски антимикробни агенси за третман на пародонталната болест вклучуваат хлорхексидин, тетрациклини и метронидазол. Хијалуронската киселина оде неодамнешно време се смета како дополнување на локалните хемотерапевтски агенси.

Фази на хијалуронска киселина во заздравување на ткивото

1. АНТИ-ИНФЛАМАТОРСКА ФАЗА

- Засилена воспалителна клеточна и екстрацелуларна матрична клеточна инфилтрација во воспалената локација
- Зголемување на проинфламаторно производство на цитокин од оштетено ткиво
- Стабилизира ткиво на гранулација
- Скенира слободни радикали како што се супероксид (O_2) и радикал на хидроксил (OH)
- Инхибиција на воспалителни клеточни протеинази

2. ФАЗА НА Гранулацијата

- Ја зголемува организацијата на матрицата на ткивото при гранулација
- Зголемува размножување на екстрацелуларни матрични клетки
- Ја зголемува миграцијата на воспалителни клетки и вонлеточни матрици
- Го зголемува формирањето на крвните садови (ангиогенеза)

3. РЕПАРАТИВНА ФАЗА

- Зголемени фибробласти и колаген
- Формирање на влакнести ткива
- Миграција и размножување на кератиноцити
- Брза епителизација и заздравување на раните

1.1.1 Хијалуронската киселина има мултифункционална улога во парадонтологијата

• Тековната примена на хијалуронска киселина може да се користи како антимицробен агенс како додаток при механичка обработка на коренот. Овие податоци укажуваат на тоа дека гел што содржи хијалуронска киселина има корисен ефект во третманот на гингивитис предизвикан од дентален плак. ⁽⁴⁴⁾, **Annsolfi Johannsen** во својата студија го оценил дополнителниот ефект при локалната примена на гел хијалуронон при механичка обработка на коренот во третман на хроничен пародонтит. Дванаесет пациенти со хроничен пародонтит биле регрутирани да учествуваат во една студија со претходна обезбедена информирана согласност. Формирање на плаки и крварењето

при сондирање се проценувало како предтретман (почетно ниво) и на 1, 4 и 12 недела по третманот. Длабочината на џебот и нивото на атачмент биле проценети на почетната и на 12-та недела. Пациентите добиле целосен третман на механичка обработка на коренот, а гел хијалурон бил аплициран субгингивално на местата за тестирање на почетната и после 1 недела. Резултатите покажале значително намалување на крварењето при сондирање на резултатите од длабочината на џебот е забележано во обете групи на 12 недела ($P < 0,05$). Значително пониско крварење на резултатите од крварење од џеб е забележано во групата хијалурон во споредба со контролата на 12 недела ($P < 0,05$). Средното намалување на длабочината на помеѓу почетната и 12-тата недела била $1,0 \pm 0,3 \text{ mm}$ и $0,8 \pm 0,2 \text{ mm}$ за хијалуронот и контролните групи, соодветно. Разликата помеѓу групите биле статистички значајни ($P < 0,05$). Заклучокот на авторот и неговите колеги е во тоа што локалната примена на гел хијалурон во врска со механичка обработка на коренот може да има корисен ефект врз здравјето на пародонтот кај пациенти со хроничен пародонтитис. (45). Вклучена е и клиничката примена на хијалуронската киселина при гингивитис терапија авторот **Alexander Pistorius** во својата студија со шеесет лица кои не пушат амбулантски пациенти во добра општа состојба, со клинички знаци на гингивитис, возраст: $32,8 \pm 11,3$ години) користел спреј кој содржи ХА 5 пати на ден во период од 1 недела. Контролната група се состоеше од 20 пациенти (10 мажи, 10 жени; возраст: $31,3 \pm 9,3$ години). Индексот на клиничките параметри DMF-T (распаднати, промашени, исполнети заби), индекс на приближна плакета, индекс на крварење на сулкус, индекс на крварење од папила и дигестивна пукнатина на течностите, беа измерени на почетокот (T1), по 3 дена (T2) и по 7 денови (T3). Резултатите покажуваат намалување на индексот на крварење на сулкус на групата ХА (T1: $72,9 \pm 19,5\%$) на $50,3 \pm 21,1\%$ е забележано на T2, а на T3 индексот на крварење на сулкус беше $40,7 \pm 23,0\%$. Вредностите на индексот на крварење од папила на групата ХА беа 1,6 на T1, 1,0 на T2 и 0,7 на T3. Гингивалната циркуларна течност покажа значително намалување на групата ХА. На T1 забележаната средна вредност е 16,3, на T2 беше 11,8, а на T3 беше 7,9. Само соодветни промени беа забележани во соодветните индекси на контролната група. Нема значителни промени во вредностите на плаките на која било група во текот на студискиот период. Заклучокот ги даде резултатите добиени од оваа студија демонстрира дека локалната примена на препаратот што содржи ХА претставува потенцијално корисен додаток во терапијата со гингивитис, иако неговата употреба не ја намалува потребата за намалување на плаките како примарна терапевтска мерка. (46)

- Коскена регенерација во периодонтални коскени дефекти и GBR. Неодамна, вкрстените поврзани производи за ХА биле користени како гелови за бариери за да се покријат дефектите околу имплантантите и имплантите и со тоа да се промовира GBR. **Claar** изведе странично покривање односно аугментација проследено со употреба на вкрстено поврзан (cross link) ХА во форма на гел, кој беше развиен специјално за GBR (47). Принципите на GBR апликациите се како што следува (48,49)

-Склучување на клетки: Полнење на бариера за да се спречи формирање на фиброзно сврзно ткиво од епителните клетки.

-Тентирање: Нов простор на раните под мембраната мора да се регенерира исклучиво од околу меките ткива за да може да се добие висок квалитет на ново ткиво.

-Предметнување: Прво, на овој простор се гледа тромб на фибрин, што е скеле за прогениторни клетки. Соседните тврди ткива служат како складирање на матични клетки.

-Стабилизација: За да се добие успешно заздравување, дефектната област мора да биде заштитена од ефекти врз животната средина, како што се движење на размавта, бактериска инвазија, изложеност на регион, итн. Со фиксирање на мембраната во позиција.

- Не хируршки третман на пери-имплантантски џебови-периимплантитис. Резултатите добиени во оваа студија се за усвојување на нехируршки протоколи. Фактот дека не се пронајдени значителни разлики меѓу двете групи го поддржува истражувањето на хипотезата во употреба на ХА во третман на џебови до 5 мм и на хлорхексидин за третман на џебови до 6 мм. Заклучокот значи дека е можна употребата на нехируршка терапија да биде ефикасна, што овозможува да се третираат пери-имплантитис патологии со едноставен протокол, или да се подготви страницата за хируршка терапија во случај на неуспешен третман. (50)

- Периимплантитис кај импланти кои се веднаш оптеретувачки. Целта на оваа студија била да се спореди здравствената состојба на пери-имплантскиот комплекс (тврди и меки ткива што го опкружуваат имплантот) за време на заздравувачкиот период на импланти за непосредна функција, користејќи гелови хијалуронска киселина или хлорхексидин (СНХ) во протоколот за одржување на пациентот. Триесет пациенти со четири непосредни функции импланти на системот Brånemark, сместени во мандибулата (вкупно 120 импланти), беа случајно распоредени во две групи (ХА и СНХ) користејќи ги само овие две хемикалии во нивната дневна грижа за импланти. И двете групи биле следени 6 месеци, со клинички набудувања на 10-тиот ден, 2 месеци, 4 месеци и 6 месеци по операција. За време на студијата, ХА и СНХ дадоа добри резултати во одржувањето на здравиот пери-имплантантен комплекс при импланти во непосредна функција за целосна рехабилитација. Статистички значајни разлики биле пронајдени во корист на групата ХА во модифицираниот индекс на крварење при второто набудување ($P = 0.003$). Разликата била позабележена кај аксијалните импланти поставени во петтиот предел ($P = 0,05$). Коефициентот на корелација помеѓу плакот и индексот на крварење откри потенцијално подобар резултат за хлорхексидин на 6 месеци. Наодите укажуваат на важноста на протоколот за одржување при импланти во непосредна функција. Двете хемикалии се валидни алатки за одржување на импланти. Авторите сугерираат дека може да биде поволно да се администрира ХА во првите 2 месеци и хлорхексидин помеѓу 2 и 6 месеци. (51)

- Како аутологен клеточен графт- хијалуронска киселинска се употребува и во мукогингивалната хирургија. Во оваа студија биле користени седум полиња од 6 пациенти. На пет пациенти (5 места) им била потребна аугментација на гингивата пред рехабилитација со протетика, а на еден пациент (2 места) им била потребна аугментација заради болка за време на дневното четкање на забите. Резултат на плакот со целосна уста (FMPS), резултат на крварење преку уста (FMBS), длабочина на сондата (PD) и ниво на клинички атачмен (CAL) биле регистрирани за местата во почетната фаза и 3 месеци по операцијата. Количината на кератинизирано ткиво (КТ) било измерено на мезијалните, средните и дисталните места на секој вклучен заб. Мал дел од 2 x 1 x 1 мм гингива (епител и сврзно ткиво) бил отстранет од секој пациент, ставен во хранлив медиум и беше испратен во лабораторија. Било преработено ткивото на гингивата: кератоноцити и фибробласти биле разделени и се одгледувале само фибробласти. Тие биле култивирани на подлога од хијалуронска киселина и на бензил естер и се вратиле во пародонтот во стерилни услови. За време на постапката на аугментација на гингивите, периостот на избраните заби бил изложен, а мембраната

која содржи култивирани фибробласти се прилагодила и се позиционирала на локацијата. Три месеци по операцијата, добиено е зголемено количество гингива, а хистолошкото испитување откри целосно кератинизирано ткиво на сите третираните места. **Giovan Paolo Pini Prato** и неговите колеги заклучиле дека ткивниот инжињеринг со користење на автологен графт односно хијалуронската киселина се применува во процедури за зголемување на гингивата и обезбедува зголемување на гингивата за многу кратко време без никакви непријатности за пациентот. (5) Како носител на понови молекули во различни регенеративни процедури. Во една студија, остеоиндуктивниот ефект на хијалуронската киселина (ХА) со употреба на естерифицирана ниско-молекуларна подготовка на ХА во процесите на аугментација за производство на коскено ткиво во присуство на автологна коска добиена од интра-орални места, за лекување на инфракоскени дефекти, без покривање со мембрана. Извештајот за 9 пациенти со пародонтални дефекти третиран од ХА и автологна аугментација (4 мажи и 5 жени, сите непушачи, со средна возраст од 43,8 години за жени, 40,0 години за мажи и 42 години за целата група, со добра здравствена состојба) со средна длабочина од 8,3 мм на инфра-коски дефекти. Податоците се добиени на почетокот пред третманот и по 10 дена, а последователно на 6, 9 и 24 месеци по третманот. Клиничките резултати покажаа средна добивка како и клиничка приврзаност (gCAL) од 2,6 mm од третираните места, потврдено со радиографска проценка. Ваквите резултати, авторот **Andrea Ballini** и неговите соработници укажуваат на тоа дека автологната коска во комбинација со ХА се чини дека има добри способности во забрзувањето на формирањето на коските во инфракоскените дефекти.

**ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРНИ
ДОСТИГНУВАЊАТА**

Недостатокот на информации во минатото, за застапеноста на оралните заболувања во светот, ги поттикнало многу научници да спроведуваат студии каде што би се оценувало оралното здравје кај пациентите со пародонтопатија. Секој научник, дури и оној чија научна работа е мал дел од неговата секојдневна рутинска работа ја претставил како информација која до ден денес користи за понатамошните истражувања.

Многубројните истражувања, докажани и прикажани случаи, говорат дека распространетоста на пародонталното заболување е сè поголема и поголема од година во година, и дека ризик факторите за истата се под влијание на широк спектар на детерминанти и фактори. Најсилниот тип на причинско-последична врска е исходот од можноста за пародонталната регенерација и ефектот на хијалуронската киселина, а пред се и имунолошкиот одговор на пациентот во корелација со спроведениот третман. Сето ова не поттикна подетално да ги проследиме ефектите на хијалуронската киселина врз ткивата на пародонтот, што претставува и предмет на нашиот труд.

Хијалуронската киселина која исто така се смета за водечка алатка која придонесува за побрза регенерација на пародонталната болест, постојат обиди и објаснувања да овие согледувања од горе наведените напишани редови од клиничката пракса се објаснат со заеднички механизми на автоимуна основа, па така хијалуронската киселина, структурирана биомолекула со гликозаминогликан, претставува главна компонента на екстрацелуларниот матрикс на скоро сите цицачи и нејзиното поле на интерес за истражување секојдневно е сè поголемо и поголемо. Да споменам дека за прв пат е откриена и изолирана од окото на кравата од страна на научниците **Karl Meyer и John Palmer** во 1934.⁽⁵⁴⁾ Тие го предложили името хијалуронска киселина бидејќи е изведено од грчки збор хијалос (стакло) и содржеле два молекули на шеќер од кои едната била уронска киселина. Раните клинички студии па и не баш дале добар рапорт за употребата на хијалуронската киселина па така една студија на **Yi Xu и соработниците** ⁽⁵⁵⁾ заклучиле дека немало клиничко или микробиолошко подобрување постигнато со дополнителна употреба на хијалуронскиот 0,2% гел во споредба со механичкиот дебридмент. Меѓутоа, во оваа студија хијалуронот 0.2% во форма на гел се применувал еднаш неделно во период од шест недели, вкупно седум апликации во период од шест недели, во споредба со препорачаното ниво на апликација од три пати на ден во период од најмалку четири до осум недели. Отсуството на забележани клинички подобрувања, спротивно на другите објавени студии, може да укаже дека нивоата на хијалурон кои се користат во оваа студија биле далеку под оптималните нивоа потребни за постигнување на значително клиничко подобрување.

Хијалуронската киселина како бактерицидно средство е сè уште контраверзна, но студијата спроведена од **Pirnazar P. и соработниците** предложил НА со молекуларна тежина од 1.300 kD може да се покаже корисна во минимизирање на бактериската контаминација на хируршки рани кога се користи при водено ткивната регенерација. Хијалуронот е идентификуван во скоро сите примероци на циркуирачки серум во крв кај пациенти со гингивитис, но хијалуронот е отсутен кај примероци на пациенти со акутно некротизирачко улцеративен гингивитис, заради високите нивоа на бактерии ензимска активност (хијалуронидази) поврзана со ова состојба и се докажува бактерицидната моќ. ⁽²⁷⁾

Во друга студија на **М. Haapasalo** и неговите колеги докажале дека Хијалуронската киселина силно го инхибира врзувањето на Трепонема дентикола на епителните клетки, додека другите гликозаминогликани и Н-ацетил-глукозамин не. Резултатите

покажуваат дека Т. дентикола се врзува за хијалуронот, евентуално со механизам кој вклучува површински протеин сличен на химотрипсин на Т. дентикола.⁽⁵⁶⁾

Eick и неговите колеги, го оцениле ефектот на дејство на хијалуронската киселина во различни молекуларни тежини. Веднаш по обработката на коренот (SRP), бил воведен гел што содржи 0,8% хијалуронска киселина (HA) (1800 kDa) во сите пародонтни џебови. Покрај тоа, пациентите од другата група примениле гел што содржи 0,2% ХА (1000 kDa) на маргиналната гингива двапати на ден за следните 14 дена; во споредба со контролната група (само SRP). Групата ХА покажала позитивен ефект врз намалувањето на крварењето при сондирање (PPD) и спречувањето на реколонизација од страна на периопатогените (како што се *Campylobacter*, *Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis*).⁽⁵⁷⁾

Додека **Romeo** и неговите колеги покажаа дека употребата на аминокиселини кои содржат гел и 1,33% ХА, тематски применети три пати на ден во текот на 1 недела, може да поттикнат побрзо зараснување на секундарните рани предизвикани од ласер кај пациенти, кои биле подложени на ексцизивна биопсија на оралните меки ткива отколку стапката на заздравување на контролната група. Може да се каже дека забрзано ги регенерира сите сторени цикатрикси од било каква интервенција а при тоа да не влијае на перцепција за болка. ⁽⁵⁸⁾

Engström и соработниците го истражувале антиинфламаторниот ефект и ефектот врз регенерацијата на коските при апликација на хијалурон во хируршки и нехируршки групи. Нема статистичка разлика пронајдена на радиографијата во нехируршката група, при што намалувањето на висината на коската било пронајдено за обата групи при планирањето, како и намалена длабочина при сондирање. ⁽⁵⁹⁾

Araújo Nobre во текот на студирањето открил дека ХА и хлорхексидинот добро резултираат во одржувањето на здрав пери-имплантски комплекс во импланти за непосредна функција за целосна рехабилитација во алвеоларната коска. Статистички, значајно разликите беа пронајдени во корист на групата со ХА во модифицираниот индекс на крварење при втората посета на пациентот. ⁽⁵¹⁾

Andrew L Raines и соработниците во својата студија докажале дека засилената васкуларизација забележана кај аблацирани коскени делови третирани со низок MW NaHY + DBM е дополнително зголемена кога се смета за волуменот зафатен од DBM, индицирајќи дека васкуларизацијата предизвикана од NaHY е дополнително стимулирана од присуството на DBM. Исто така, во неговиот експеримент во тибијалната коскена структура, и високата молекуларна единица на ХА со деминерализирана коскена матрица (DBM) и низок MW HA со DBM предизвикале значително зголемување на фракцијата на волуменот на крвните садови кога се споредуваат со празни дефекти, што укажува дека ХА промовира васкуларизација. ⁽⁶⁰⁾

Фибробластите од палатумот и од гингивата играат важна улога во оралното заздравување на раните. Употребата на биоактивни супстанции кои влијаат врз нивното однесување и со тоа го поддржуваат оралното заздравување и регенерација на раните на меките ткива е од најголем клинички интерес. Затоа, целта на студијата на **Maria B. Asparuhova** и нејзините соработници била да се испита специфичната улога на двете комерцијално достапни ХА формулации во влијанието врз оралното однесување на фибробластите, нивното размножување, миграција и израз на гени поврзани со заздравувањето на раните. Сите овие процеси влијаат на заздравување и

регенерација на меките ткива после реконструктивна пародонтална хирургија. Навните податоци покажуваат дека и двете формулации на ХА се целосно биокompatibilни и немаат негативни ефекти врз одржливоста на HPFs и HGFs; можат да ги зголемат пролиферативните и миграторските способности на двата типа клетки; ги активираат гените COL3A1 и TGFB3 што го карактеризираат заздравувањето на раните без тежина; го регулираат изразот на гените што кодираат фактори на раст PDGFB, FGF-2 и EGF, кои се неопходни за процесот на заздравување на раните; да предизвикаат воспалителни генски изрази на цитокин, со што потенцијално започнуваат мобилен воспалителен одговор; и влијаат на изразот на генот MMP или директно (MMP1 и 8) или индиректно (MMP2 и 3), потенцијално преку индукција на проинфламаторен цитокин, со што влијаат на реконструирање на ECM. Конечно, навните податоци укажуваат на „Акт“, „Erk1 / 2“ и „P38“ како сигнални молекули со кои двата препарати на ХА ги вршат своите ефекти врз оралните фибробласти. Разбирањето на механизмите со кои овие функции на ХА може да открие како да се интервенира во динамичен процес на орална регенерација на меките ткива со цел да се подобри. Тие заклучија, и двете формулации на ХА кои се испитани во тековната студија имаат разновидни позитивни ефекти врз фибробластите од палатумот и гингивата, два типа на клетки вклучени во регенерација на меките ткива по пародонтални реконструктивни терапии кои користат палатално сврзано ткиво или слободни гингивални графтови. Набљудуваните про-пролиферативни, про-миграторски и про-рани заздравувачки својства на двата ХА говорат во корист на нивниот клинички потенцијал. Сепак, и двете формулации на ХА се биокompatibilни и ги зголемуваат пролиферативните, миграторните и заздравувачките својства на раните типови клетки вклучени во заздравувањето на раните на меките ткива после регенеративната пародонтална операција.⁽⁶¹⁾

Интересна инвиво студија со убедлив доказ дава и извештајот на **Masako Fujioka-Kobayashi** заедно со соработниците, кој во неговата студија го испитува ефектот на ХА врз клетките на пародонталниот лигамент-компатибилноста на клетките, размножувањето и диференцијацијата. И двете формации на хијалуронска киселина, некрослинкуваната (HA ncl) и крослинкуваната (HA cl) ХА покажале висока одржливост на клетките на пародонталниот лигамент (поголема од 90%) без оглед на условите за култивирање. Понатаму, не била забележана значителна разлика во нивото на mRNA и во протеините кај проинфламаторните цитокини, вклучително и изразот MMP2 и IL-1. И разредените HA_ncl и HA_cl значително ги зголемиле мобилните броеви споредено со контролираните TCP примероци на 3 и 5 дена. HA_ncl и HA_cl во стандардни медиуми за раст на клетки значително го намалиле боењето на ALP, имуностицирање на COL1 и рано регулираната рана остеогена диференцијација, вклучувајќи ги и нивоата Runx2, COL1 и OCN mRNA, во споредба со контролните примероци. Кога е додаден остеогени медиум за диференцијација (ODM), интересно, изразот на раните остеогени маркери се зголемил со демонстрација на повисоки нивоа на изразување COL1 и ALP; особено во ХА 1:10 разредена состојба. Остеогените маркери во доцната фаза останале инхибирани. На сето ова се дошло до генерален заклучок дека не-вкрстените и меѓусебно поврзани ХА одржуваа висока одржливост на клетките на пародонталниот лигамент, зголемена пролиферација и рано остеогено диференцирање. Сепак, ХА беше постојано поврзана со значително намалување на доцната остеогена диференцијација на примарните човечки PDL клетки.⁽⁶²⁾

Jung-Ju Kim со колегите во една експериментална студија за кучиња заклучуваат и сугерираат дека примената на хијалуронската киселина со ACS во компромирани

додатоци за екстракција која обезбедува засилена регенеративна ефикасност врз заздравување на коските во споредба со rhBMP-2. (19) Обратни функции и огромна постава на остеобласти беа забележани во средните и апикалните делови на екстракционите рани во тест групата. На алвеолата се забележува зараснување на раната благодарение на ХА, заради нејзините остеоиндуктивни, бактериостатски и антиинфламаторни својства, кои може да го подобри формирањето на коска и да го забрза заздравувањето на раните во алвеолите. На крајот, тие заклучуваат и сугерираат дека примената на ХА со ACS во компромирани исклучоци за екстракција обезбедуваат засилена регенеративна ефикасност за заздравување на коските во споредба со rhBMP-2. (63)

Peisong Zhai и соработниците во нивната студија заклучиле дека хијалуронските дериватите од композитни скелети вклучени во ХА покажале одличен потенцијал за подобрување на остеогенезата и минирализацијата и исто така ХА треба да биде ветувачка алатка за регенерација на коските. (64)

Carlos Eduardo Pinto ALCÂNTARA со неговите колеги дале јасна порака со нивната студија која содржи: после секоја екстракција на заб задолжително да се наполни празната алвеола со 1% на хијалуронска киселина во форма на гел со што би го забрзал процесот на формирање на коскено ткиво значително побрзо во однос кога би ја оставиле алвеолата празна. Самата студија била спроведена на пациенти на кои третираната алвеола со НА и без по 90 дена биле премерени со CBCT каде сто и се докажале измерените коскените делови. Триесет и две први премолари беа естрахирани од 16 пациенти (2 на пациент) од ортодонтски причини. После екстракциите, едната алвеола по случаен избор се поли со гел од 1% ХА, додека на другата и било дозволено природно да се наполни со згрутчување на крвта. По 30 и 90 дена од операцијата, пациентите биле подложени на компјутерска томографија со конусен зрак. Од секоја алвеола беа заробени пет централни орторадијални парчиња. Интензитетот на сивата боја биле измерени на секоја слика и резултатите биле пријавени како среден процент на формирање на коските. Се мери широчината на буколингвалниот алвеоларен гребен и се споредуваа димензионалните промени помеѓу постоперативните интервали. Моделот на алвеоларна трабекуларна коска бил проценет преку фракталната димензија. Третираните алвеоли покажале повисок процент на формирање на коска и фрактални вредности на димензија (58,17% и 1,098, соодветно) споредено со контроли (48,97% и 1,074, соодветно) во 30-дневниот постоперативен период ($p < 0,05$). По 90 дена, немаше значајна разлика помеѓу самите групи кај пациенти кај кои третираните алвеоли со ХА и без 90 дена беа измерени со CBCT каде беа докажани измерените делови на коските. (65)

Kumar со неговите колеги пак се насочиле своите истражување за влијанието на хијалуронската киселина го применат во процедурите за покривање на коренот како додаток на процедурата на коронално поместен резен (CAF). Во овој дизајн на студијата, 10 пациенти со 20 места на рецесија на Милер I биле третирани и следени за период од 6 месеци. Експерименталните места биле третирани со ХА гел 0,2% и CAF додека контролните места се третираат само со CAF. Постои значителна промена во надворешната површина на коренот (RD), нема крварење при сондирање (PPD), нивото на клинички атачмен (CAL) и процент на покриеност на коренот во двете групи во споредба со основните вредности, но нема статистички значајна разлика помеѓу деловите на ХА и контролните места во однос на RD, PPD и CAL. Иако нема статистички значајна разлика, покриеноста на коренот во местата на ХА се чини дека е клинички постабилна од контролната локација третирана со CAF после 24 недели. (66)

Естетската област е дефинирана како видлива област за време на функционалната фонетска функција и ги вклучува предните максиларни и мандибуларните заби. Интерденталните „црни триаголници“ се сметаат за трети најпосакувани и помалку привлечни естетски проблеми по кариесот и гингивалната маргина. Губењето на интерденталната папила резултира со отворени гингивални простори што доведува до неколку проблеми во фонетиката, естетски проблеми и импресија со храна. Ова губење на интердентални папили попознато како „црни дупки“ или „црни триаголници“ е просторот односно растојание од цервикалниот црн простор до интерпроксималниот контакт. Различни хируршки и нехируршки пристапи се предложени во литературата за да се обезбеди задоволителна реконструкција на интерденталната папила. Неколку нехируршки и хируршки техники за реконструкција на изгубените папили остануваат неостварливи. Компромитираното снабдување со крв, цикатриксите и траумата со тенки биотипи на гингивата го зголемуваат ризикот од неуспех. Интерденталните папили отсекогаш биле од интерес за истражување, особено за нејзината реконструкција во случај на негово пропаѓање, на клиничката студија на **Shivani Singh и Kharidi Laxman Vandana** покажуваат дека примената на хијалуронска киселина 5% во основата на папилата и другите клинички точки е значително добра затоа што целосно го исполнува интерденталниот простор до 8 месеци. Зависноста од времетраењето на хијалуронска киселина во мекото ткиво пред се зависи од кондицијата на околното меко и тврдо ткиво. Се препорачува употреба на модифициран стент за проценка на клинички подобрување на гингивата. Понатаму, долгорочните студии би дале повеќе увид во овој поглед. Потребни се дополнителни хистолошки студии за да се процени механизмот на хијалуронска акција. (67)

РАБОТНИ ХИПОТЕЗИ

Хијалуронската киселина како носител на бројни регенеративни, антиинфламаторни, остеоиндуктивни, антимикробни особини го поттикна нашиот интерес да ги проследиме можните ефекти во пародонталната регенерација. Литературните податоци кои се однесуваат на овој проблем се неконклузивни и малубројни и поголемиот дел од нив го согледуваат дејството од различен аспект од нашиот интерес па затоа се одлучивме да спроведеме испитување кое е и основна цел на оваа докторска дисертација.

РАБОТНИ ХИПОТЕЗИ:

- во региите каде е користена хијалуронска киселина длабочина на пародонтален џеб е помала за разлика од региите без хијалуронска киселина
- во региите каде е користена хијалуронска киселина дебелината на гингивата е поголема за разлика од региите без хијалуронска киселина
- во региите каде е користена хијалуронска киселина количеството на ново добиена коска е поголемо за разлика од региите без хијалуронска киселина
- во региите каде е користена хијалуронска киселина индексот на гингивална инфламација е помал за разлика од региите без хијалуронска киселина
- во региите каде е користена хијалуронска киселина губитокот на атачмен е помал за разлика од региите без хијалуронска киселина

**ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ
И НАЧИН НА РАБОТА**

За реализација на поствените цели, испитувањата се реализираа на Клиниката за Болести на устата и Пародонтот при Стоматолошкиот факултет во Скопје.

Во студијата беа проследени 30 пациенти. Пациентите беа селектирани по следните критериуми:

- на возраст помеѓу 20 – 45 години

- без анамнестички податоци за општо заболување

- непушачи

- наод на двете контралатерални стани сличен тип на пародонтална деструкција како по обем така и по тип

Кај сите пациенти беа извршени клинички прегледи пред интервенцијата и контролни прегледи и мерења на три, шест и осум месеци по интервенцијата при што беше мерено:

- длабочина на пародонтален џеб,

- губиток на атечмен,

- рецесија,

- гингивално крварење и гингивална инфламација (мерењата беа извршени по градиент на Silnes Loë)

На сите пациенти пред извршената интервенција им беа дадени совети за правилно одржување на орална хигиена и се правеше проверка дали истите се спроведуваат. Исто така битно е да се напоменеме дека нашите пациенти беа информирани за хијалуронската киселина и нејзиното влијание врз пародонтот и пред хируршката интервенција потпишаа и согласност.

Методот на модифициран Widmann беше направен на сите пациенти при што од едната страна кај секој пациент беше аплицирано говедска коска CERABONE од Botiss (контролна група) а од другата страна се аплицираше CERABONE со хијалуронска киселина со густина 16% BDDE од фирмата Stylage,Vivacy,Paris во сооднос 2:1, доволно додека не се добие густ, леплив сооднос(sticky bone) – (испитувана група).

Кај сите пациенти, резултатите беа следени со CBCT- конбим (компјутерска томографија при што X- зраците се дивергентни, формираат конусен зрак) при што мерењата беа извршени пред и по 12 (дванаесет) месеци.

CBCT има подобар потенцијал за откривање на пародонталните дефекти на коските во сите правци во споредба со периапикалните радиографии и радиографиите за интерпроксимални области. **Misch** и соработниците ⁽⁶⁸⁾ објавиле дека CBCT е точна алатка како директните мерења користејќи пародонтонска сонда и исто толку сигурни како интраоралните радиографии за интерпроксимални области. Исто така, бидејќи букалните и лингвалните дефекти не може да се дијагностицираат со интраорална радиографија, CBCT може да се смета за супериорна техника и во моментов дава дијагностички најдобар одговор во пародонтологијата.

Со СВСТ дијагностичката радиографска алатка беа проследени следните параметри:

- дебелина на гингива, длабочина на пародонтален џеб, длабочина на фуркациониот дефект, дебелина на коска во вестибуло-орален правец како и мезиодистален правец

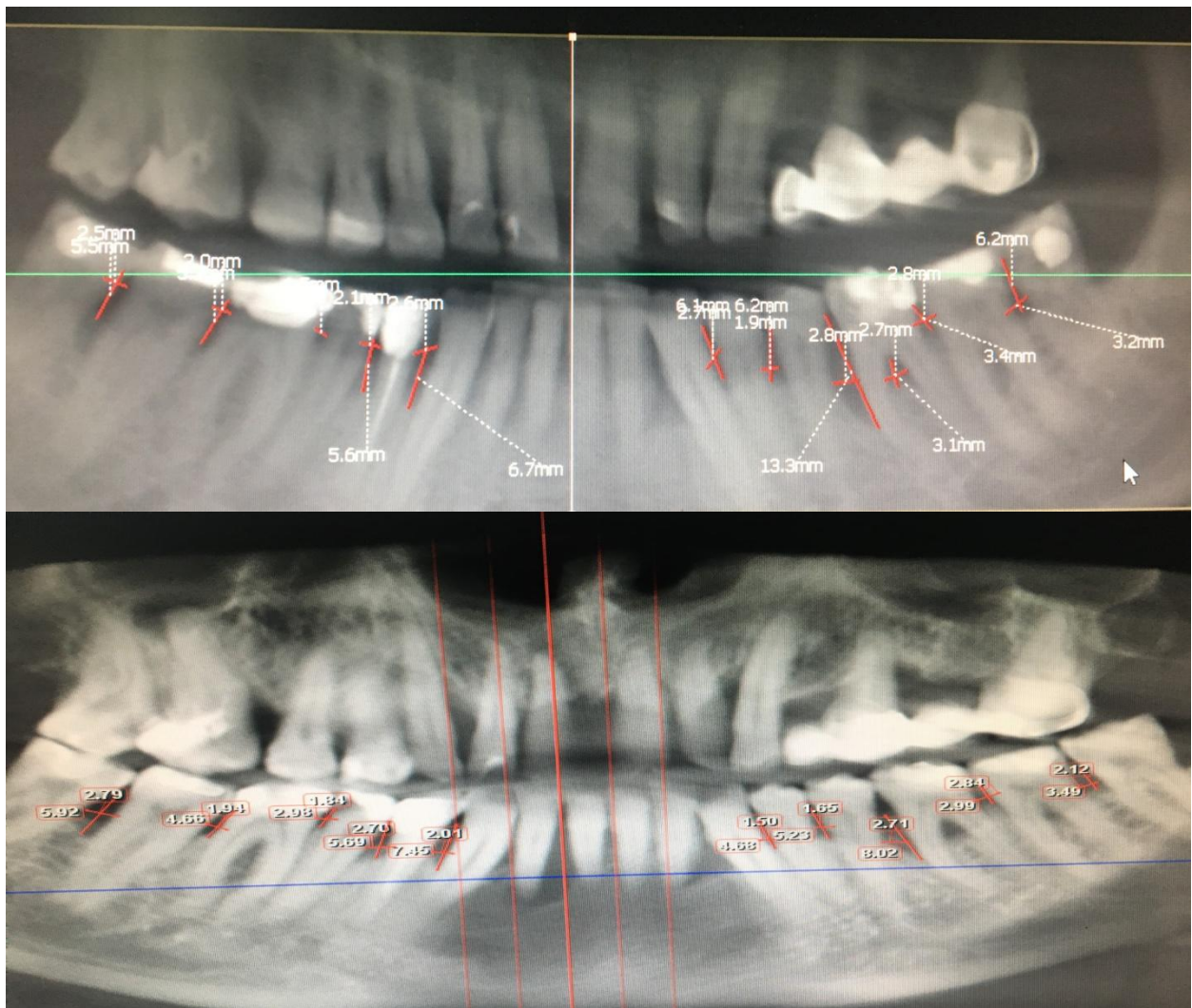
Добиените резултати беа статистички обработени при што се разгледуваа вредностите за испитуваните параметри на контролните временски периоди и се споредуваа вредностите од испитуваните и контролните регии . За обработка на податоците беше користена статистичката програма Statistika 7 при што разликите во добиените вредности кај контролната и испитуваната група беа споредувани со student t test , ANOVA ,дистрибуција на фреквенции и Kruskal-Wallis ANOVA.



слика бр.1 оперативен тек (примена на модифициран Widmann, апликација на говедска коска помешана со хијалуронска киселина)



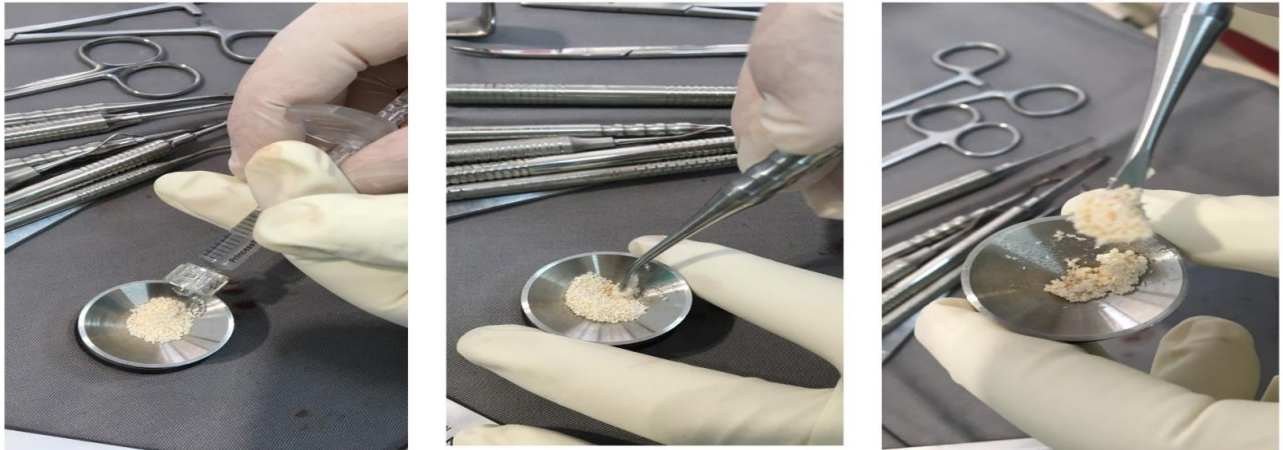
слика бр. 2 (пост оперативно, без инфламација, намален пародонтален џеб)



слика бр. 3 (пред оперативно и пост оперативно, испитуваната група е во долен лев квадрант, додека контролната група е во долен десен квадрант)

На слика број 1, 2, 3 е прикажан случај на маж од 45 години од Скопје на кој што му беа извршени оперативни пародонтолошки зафати на долната лева (испитувана страна која се состои од апликација на хијалуронска киселина помешана со говедска коска) и десна страна (контролна група само со аплицирање на говедска коска). Слика број 1 го прикажува оперативниот тек кој се одвиваше по следниов распоред: апликација на спроводна анестезија, интрасулкуларно одделување на гингивата од периостот со модифициран widmann flap резен, па следеше обработка на интракоскените дефекти и корените на забите со помош на ултразвук како и со рачни инструменти, апликација на хијалуронска киселина на корените како и во интракоскените дефекти (само во испитуваната група додека во контролната група наместо хијалуронска киселина се користеше едта) па следеше апликација на коскен графт помешан со хијалуронска киселина за испитуваната група и само коскен графт за контролната група. Затворањето на флапот се извршување со свилен конец од пет нули. Слика број 2 ја прикажува состојбата после три месеци од интервенцијата каде што на левата слика е

испитуваната страна која е без инфламација и крварење, додека десната слика е контролната страна која при сондирање покажа мало гингивално крварење



слика бр. 4 (припрема за sticky bone – хијалуронска киселина и говедска коска)

При изработката на резултатите, индексот по Silness-Löe го користевме за мерење на гингивалната инфламација по следниов градиент:

- Индекс на гингивална инфламација по Silness-Löe

0-нормална гингива(бледо розева боја,со цврста и ситно зрнеста конзистенција

1-блага инфламација,маргиналната гингива е нешто поцрвена,со благ едем,

2-умерена инфламација-гингива со црвена боја,со изразен едем,

3-јака инфламација-гингива со јасно црвена боја

Во однос на рецесијата мерењата беа измерени од цемента-емајловото споиште до маргиналната гингива изразено во mm.

Дебелината на гингивата беше одреден со индекс на транспарентност

0-нема транспарентност на сондата

1 транспарентност на сондата

За потребите на Нашето испитување направивме и наша модификација на индексот на гингивално крварење, па крварењето на гингивата беше одредувана по следната скала:

- Индекс на гингивално крварење
0-нема крварење по сондирање
1-крварење по 15сек. после сондирање
2-крварење по нежно сондирање

Индексите на пародонтална деструкција беа одредувани и со градуирана пародонтолошка сонда при извршената хируршка интервенција. Индексот на пародонтална деструкција односно губиток на припој го одредувавме по индексот на Ramfjord.

- Индекс на пародонтална деструкција по Рамфјорд

1-слабо назначен до умерен гингивит на

некои делови од гингивата

2-слабо назначен до умерен гингивит на гингивата околу целиот заб

3-силно назначен гингивит, изразено црвенило,

крварење, улцерации

4-растојание од емајло-цементното споевите до дното

на цебот до 3 мм

5-растојание од емајло-цементното споевите до дното

на цебот од 3 - 6 мм

6-растојание од емајло-цементното споевите до дното

на цебот над 6 мм

- Индекс на дентален плак и забен камен по Green-Vermilion

0-нема плак

1-меки наслаги, пигментации и дентален плак

присутни на една третина од забот

2- меки наслаги, пигментации и дентален плак

присутни на две третини од заб

3-меки наслаги, пигментации и дентален плак присутни на три третини од забот

За секој пациент беше пополнет пародонтолошки картон, кој се однесува на генералии за пациентот, општи податоци за заболувањето како и субјективни симптоми на пациентите, индексите на пародонтална деструкција како и сите мерења пред и после оперативната интервенција.

**ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И
НИВНО ЗНАЧЕЊЕ**

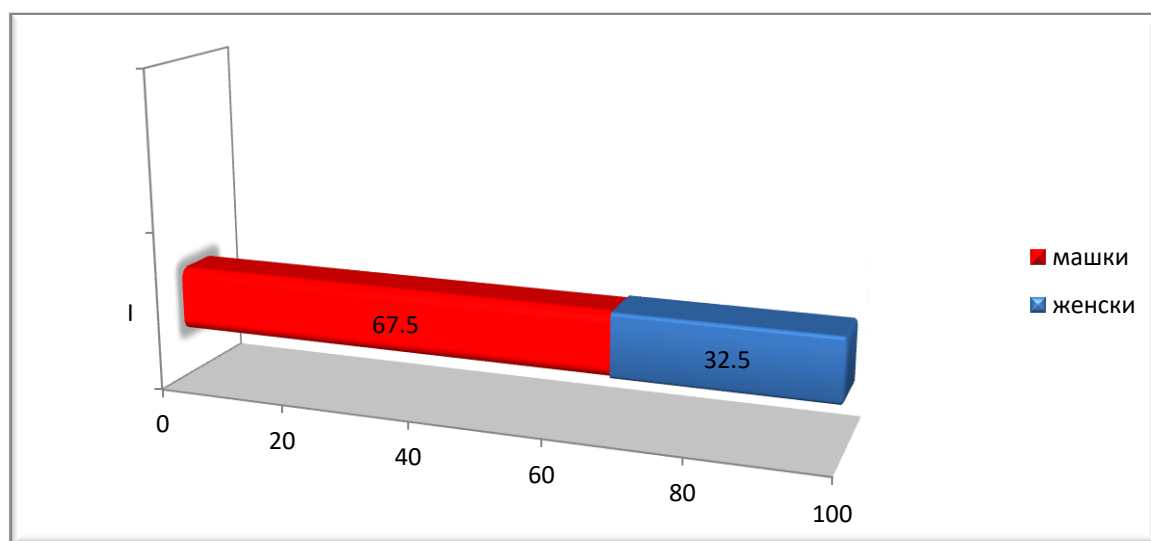
Карактеристики на испитуваната група

Во студијата учествуваа вкупно 30 пациенти на возраст од 20 - 45 год. Просечната возраст на пациентите изнесуваше 29.5 ± 5.5 г., во ранг од 20 до 37 години. Женскиот пол е застапен со 32,5%, а машкиот пол е застапен со 67,5%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на машкиот и женскиот пол е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0025$) (таб1 и граф 1)

Табела 1 процентуална застапеност по пол

Машки	67,5	
женски	32,5	$p < 0.05$

Граф 1 Процентуална застапеност по пол



Во студијата беа разгледувани пародонтални дефекти, кои кај ист пациент беа третирани со хијлауронска киселина, а од контралатералната страна без хијлауронска киселина. Поради точност на добиените податоци значајно за нас беше да пациентите во сите регии имаат почетни слични гингивални и пародонтални вредности. За таа цел пациентите беа проследени и корегирани во одржувањето на оралната хигиена, а измеренети вредности пред оперативните зафати беа компарирани помеѓу групите. Беа проследени плак индекс, индекс на инфламација и гингивални крварење, длабочина на пародонтален џеб и губиток на припој. Дефектите кои отстапуваа од просечните вредности на почетокот не беа земени во понатамошна обработка, како и пациентите

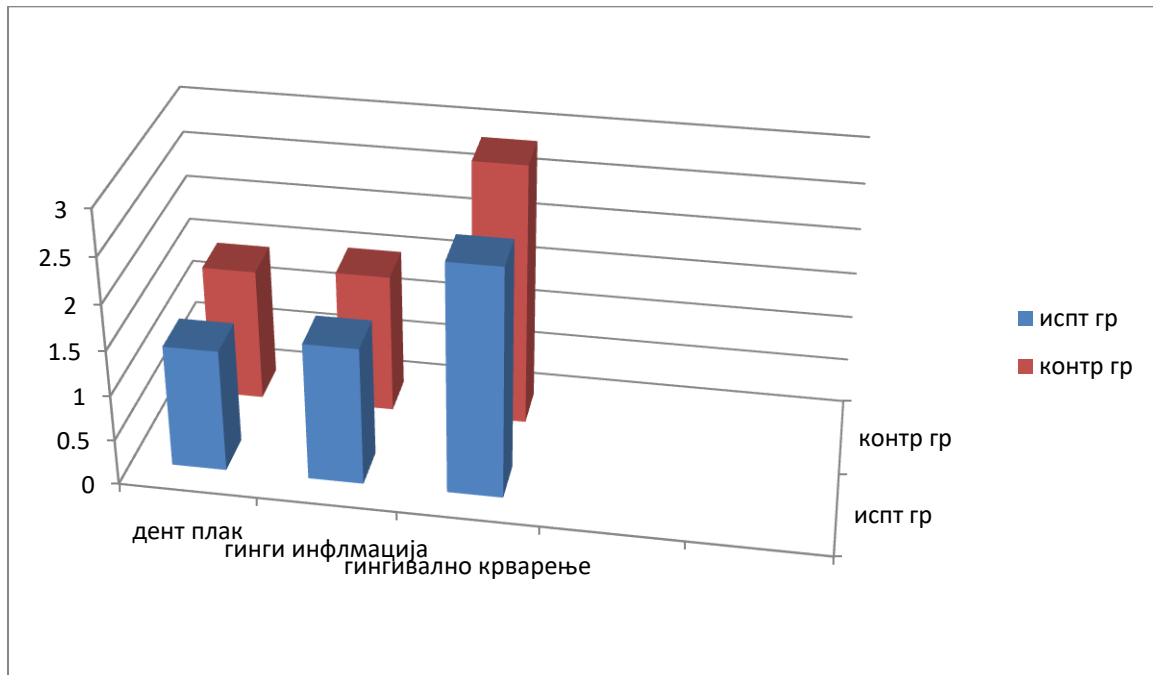
кои не ги пресретнаа критериумите за одржување на оралната хигиена беа исклучени од студијата

Таб.2 Резултати за гингивалните индекси на почеток на студијата за испитуваната и контролната група

	Испитувана група		Контролна група		t	p
	H	Sd	H	Sd		
Дентален плак	1,35	0,56	1,47	0,75	1.243	0,62
Гингивална инфлам	2,33	0,48	2,11	0,55	-1,59	0,06
Гингивално крварење	2,67	0,23	2,56	0,25	1,2773	0,101

По анализа на добиените резултати на почетокот на испитувањето од табела 2 може да се види дека станува збор за две групи кои во гингивалните индексни вредности не покажаа статистичка значајност на разликите. Дентален плак $1,35 \pm 0,56$ за испитувана и $1,47 \pm 0,75$, гингивална инфламација $1,52 \pm 0,69$ за испитуваната и $1,54 \pm 0,89$ за контроланта група, гингивално крварење $2,53 \pm 0,59$ за испитуваната, и $2,89 \pm 0,23$ за контролната група, за сите испитувани параметри $p > 0,05$ (таб 2, граф 2)

Граф. 2 Вредности за гингивалните индекси на почеток на студијата за испитуваната и контролната група



Гингивална инфламација во контролните периоди

Сите гингивални и пародонтални индексни вредности беа проследени во период по 3 месеци , 6 месеци и 8 месеци

Таб 3. Гингивална инфламација кај испитуваната група во различни контролни периоди

	x	sd	t	p
почетна	2,11	0,55		
3месеци	0,78	0,18	12,41	$\leq 0,05$
6месеци	0,44	0,25	14,76	$\leq 0,05$
8месеци	0,33	0,45	14,09	$\leq 0,05$

Таб 4. Гингивална инфламација кај контролната група во различни контролни периоди

	x	sd	t	p
почетна	2,33	0,68		
3 месеци	1,56	0,48	5,75	$\leq 0,05$
6 месеци	1	0,23	11,135	$\leq 0,05$
8 месеци	0,78	0,63	10,81	$\leq 0,05$

Гингивалната инфламација беше одредувана во три временски интервали по 3 на 6 и на 8 месеци. И двете групи споредено со почетните вредности покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности за гингивалната инфламација и тоа 0,78 по три месеци, 0,44 по 6 месеци и 0,33 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,11 за испитуваната група и 0,1,56 по три месеци, 1 по 6 месеци и 0,78 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,33 за контролната група. При што сигнификантноста на разликите беше $p \leq 0,05$ (таб 3 и таб 4)

Од интерес ни беше и да ги споредиме индексните вредности за контролната и испитуваната група за ист временски период

Таб. 5 Гингивална инфламација кај испитуваната и контролната група за различните временски периоди

период	испитувана група		Контролна група			
	x	sd	x	sd	t	p
3 месеци	0,78	0,18	1,56	0,48	-7,64	$\leq 0,05$
6 месеци	0,44	0,25	1	0,23	-6,39	$\leq 0,05$
8 месеци	0,33	0,45	0,78	0,63	-3,4	$\leq 0,05$

Индексните вредности за гингивалната инфламација остварија статистичка значајност на разликите за $p \leq 0,05$ во однос на период за три месеци 0,78 за испитуваната и 1,56 за

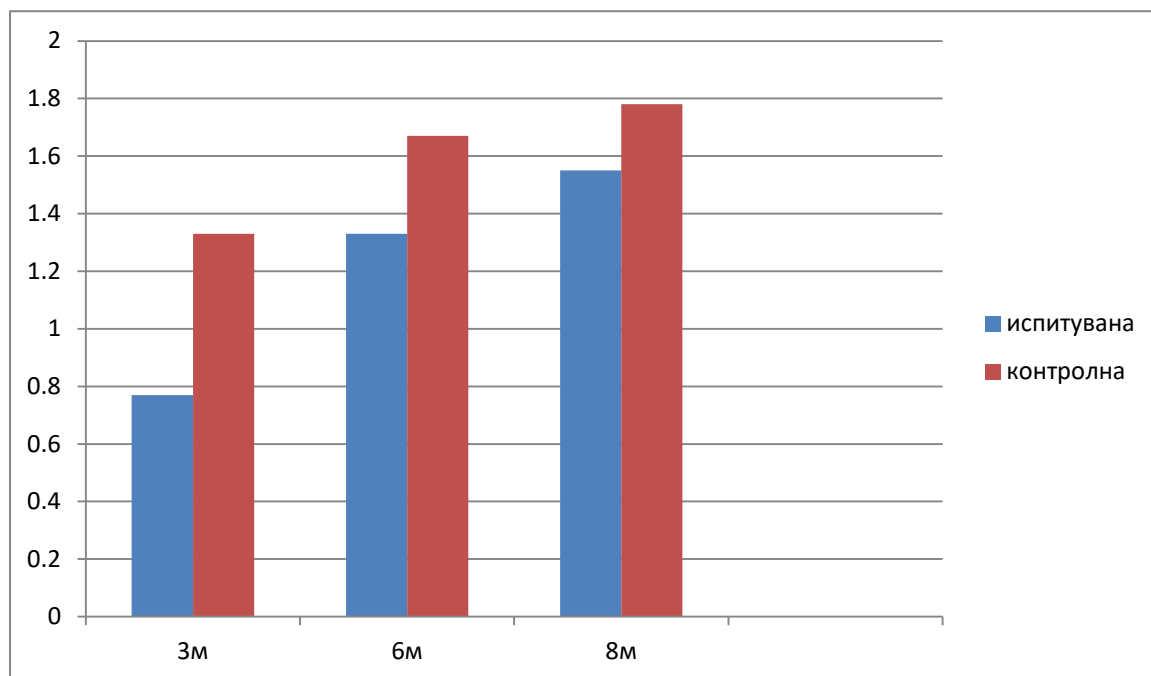
контроланата група , како и за период од 6 месеци 0,44 за испитуваната и 1 за контролната група и 8 месеци 0,33 за испитуваната и 0,78 за контролната група.(таб.5)Статистичка значајност на разликите беше остварена и внатре во самите групи ANOVA $F=47,411$ $p \leq 0,05$.

Таб 6 Разлика во индексните вредности за гингивалната инфламација помеѓу почетниот период и контролните периоди за испитуваната и контролната група

	Испитувана	контролна	p
3м	0,77	1,33	$\leq 0,0001$
6м	1,33	1,67	0,027
8м	1,55	1,78	1.337

Разликите помеѓу почетните вредности и различнии временски периоди за индексот на гингивална инфламација изнесуваа за контролниот период од 3 месеци 0,77 за испитуваната и 1,33 за контролната, за периодот од 6 месеци 1,33 за испитуваната и 1,67 за контролната додека за периодот од 8 месеци 1,55 за испитуваната и 1,78 за контролната.Разликата е значајна за третиот месец $p \leq 0,05^*$ (таб,6 граф 3

Граф 3. Разлика во индексните вредности за гингивалната инфламација помеѓу почетниот период и контролните периоди за испитуваната и контролната група



Табела 7. Дистрибуција на фреквенции за индексните вредности за инфламација кај испитуваната група

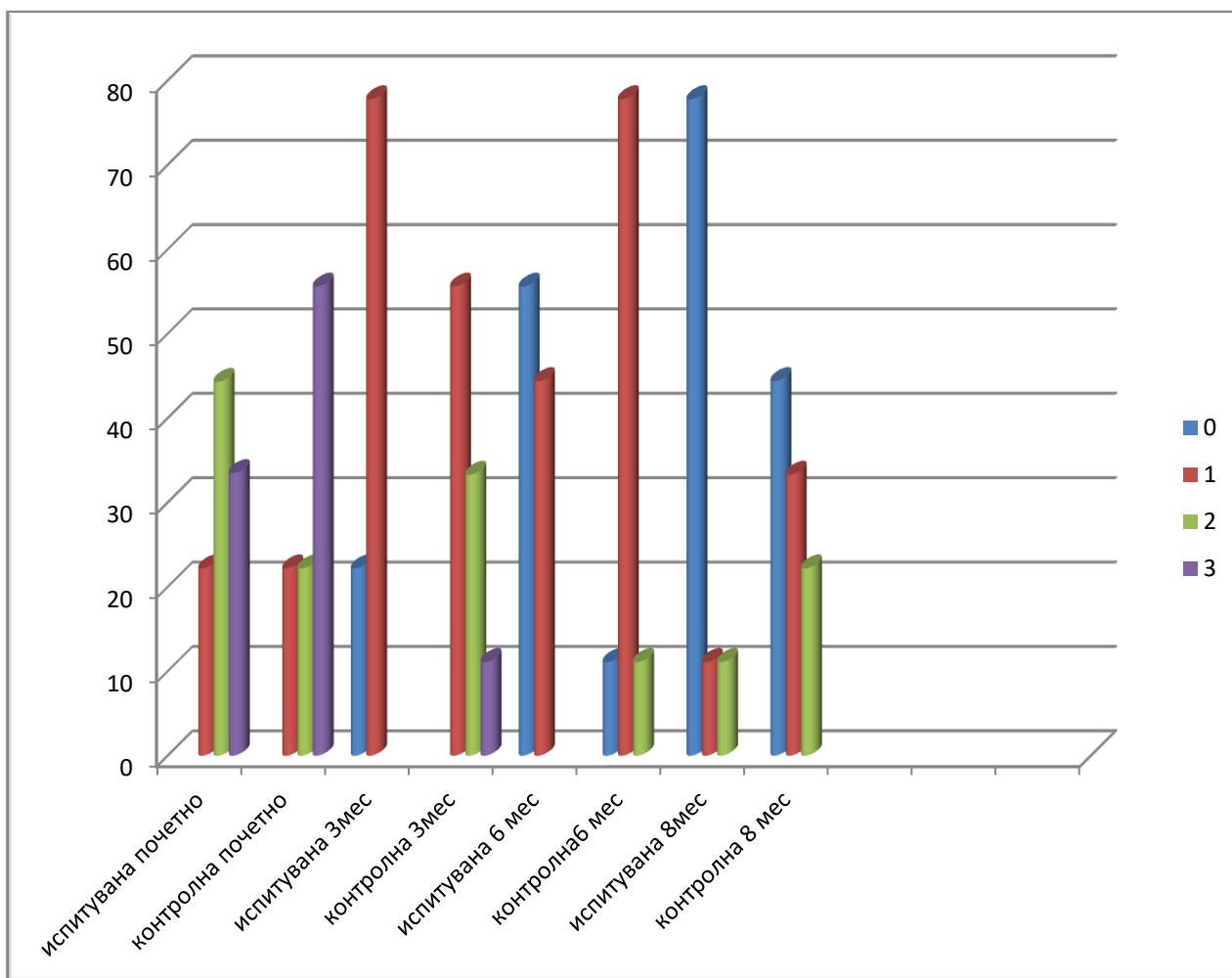
Индекс на инфламација	почетна	3 месеци	6 месеци	8 месеци
0		22,2%	55,6%	77,8%
1	22,2%	77,8%	44,4%	11,1%
2	44,3%			11,15%
3	33,5%			

Табела 8 Дистрибуција на фреквенции за индексните вредности за инфламација кај контролната група

Индекс на инфламација	почетна	3 месеци	6 месеци	8 месеци
0			11,1%	44,4%
1	22,2%	55,6%	77,8%	33,3%
2	22,2%	33,3%	11,1%	22,2%
3	55,6%	11,1%		

Табела 9 Дистрибуција на фреквенции за индексните вредности за инфламација кај испитуваната и контролната група

	почетно		3 месеци		6 месеци		8 месеци	
	испитув	контр	испиту	контр	испит	контр	испиту	контр
0			22,2%		55,6%	11,1%	77,8%	44,4%
1	22,2%	22,2%	77,8%	55,6%	44,4%	77,8%	11,1%	33,3%
2	44,3%	22,2%		33,3%		11,1%	11,15%	22,2%
3	33,5%	55,6%		11,1%				



Граф 3 Дистрибуција на фреквенциите на индексните вредности за гингивална инфламација кај испитуваната и контролната група за контролните временски периоди.

Доколку се разгледа дистрибуцијата на индексните вредности може да се забележи дека индекс 0- нема инфламација не е застапен пред оперативнo ниту кај испитуваната ниту кај контролната група. Кај испитуваната група се јавуваа по 3 месеци додека и понатаму отсуствува кај контролната група за истиот временски период. По 6 месеци индекс 0 бележи нагол скок кај испитуваната група и застапеност од помалку од 10 % кај контролната група и по 8 месец индекс 0 доминира и кај испитуваната и контролната група при што застапеноста на индекс 0 е поизразена кај испитуваната група. Индексот на инфламацијата 1 е ист и кај контролната и испитуваната група на почетно ниво додека додека за период од 3 месеци и кај контролната и испитуваната група бележи пораст. за контролниот период од 6 месеци застапени се само индекс 0 индекс 1 кај испитуваната додека кај контролната група иако преовладува индекс 1 застапен и е индекс 2 на инфламација на гингивата. По 8 месечниот интервал преовладува одсуство

на инфламација кај испитуваната и помало присуство на индекс 1 и 2 додека кај контролната преовладува индекс 0, но и поголема фреквенција на индекс 1 и 2 (таб 7, 8, 9 и граф 3). Во однос на индексот на инфламација постои статистичка значајност како за испитуваната така и за контролната група (Kruskal-Wallis ANOVA: $H=22,5992$; $p=0,05$ за испитуваната и $H=27,8717$ $p=0,05$ за контролната гр.)

Гингивално крварење во контролните периоди

Таб 10. Гингивално крварење кај испитуваната група во различни контролни периоди

	x	sd	t	p
почетна	2,67	0,23		
3 месеци	1,67	0,23	11,81	$\leq 0,05$
6 месеци	0,56	0,25	24,26	$\leq 0,05$
8 месеци	0,67	0,45	19,29	$\leq 0,0001$

Таб 11. Гингивално крварење кај контролната група во различни контролни периоди

	x	sd	t	p
почетна	2,56	0,25		
3 месеци	1,89	0,11	8,928	$\leq 0,05$
6 месеци	1,44	0,25	12,449	$\leq 0,05$
8 месеци	1,11	0,33	15,092	$\leq 0,05$

Гингивалното крварење беше одредувано во три временски интервали по 3 на 6 и на 8 месеци. И двете групи споредено со почетните вредности покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности за гингивалното крварење и тоа 1,67 по три месеци, 0,56 по 6 месеци и 0,67 по 8 месеци во споредба со почетната вредност

од 2,67 за испитуваната група и 1,89 по три месеци ,1,44 по 6 месеци и 1,11 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,58 за контролната група. При што сигнификантноста на разликите беше $p \leq 0,05$ (таб 10 и таб 11)

Од интерес ни беше и да ги споредиме индексните вредности за контролната и испитуваната група за ист временски период

Таб. 12 Гингивално крварење кај испитуваната и контролната група за различните временски периоди

период	испитувана група		Контролна група			
	x	sd	x	sd	t	p
3 месеци	1,67	0,23	1,89	0,12	-3,088	$\leq 0,001$
6 месеци	0,56	0,25	1,44	0,23	-9,05	$\leq 0,0001$
8 месеци	0,67	0,45	1,11	0,33	-4,45	$\leq 0,0005$

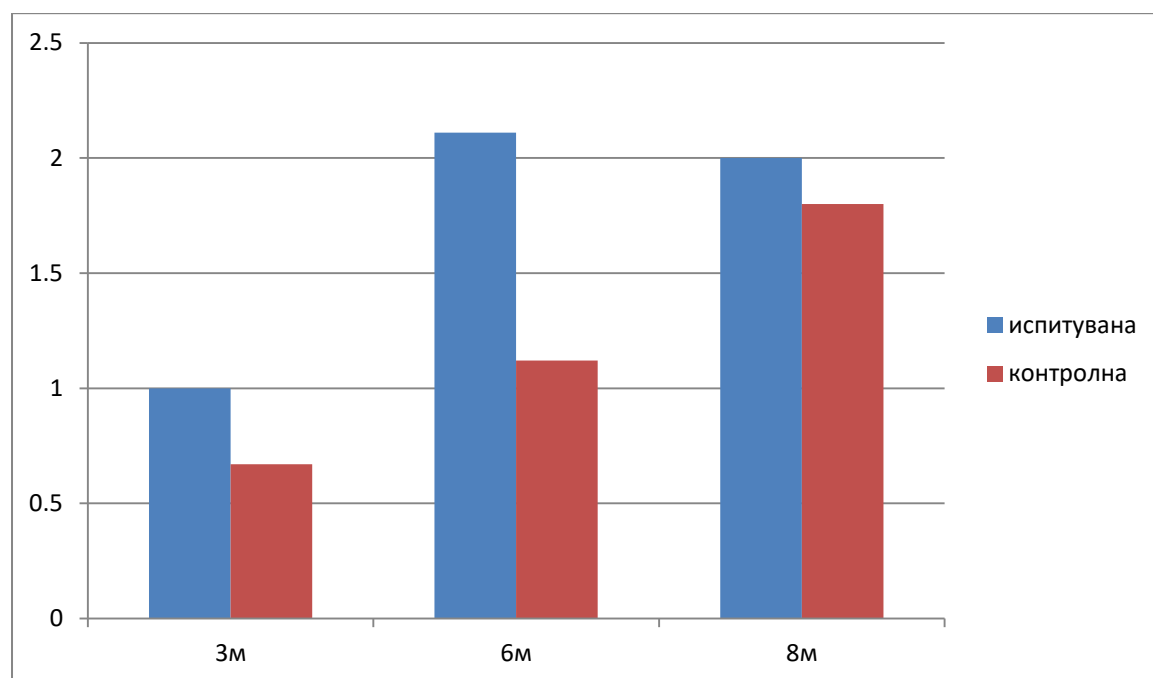
Индексните вредности за гингивалното крварење остварија статистичка значајност на разликите за $p \leq 0,05$ во однос на период за три месеци 1,67 за испитуваната и 1,89 за контролната група , како и за период од 6 месеци 0,56 за испитуваната и 1,44 за контролната група и 8 месеци 0,67 за испитуваната и 1,11 за контролната група. (таб 12) Статистичка значајност на разликите беше остварена и внатре во самите групи ANOVA $F=212.965$ $p \leq 0,0001$ за испитуваната и $F= 42.481$ $p \leq 0,0001$

Таб 13 Разлика во индексните вредности за гингивално крварење помеѓу почетниот период и контролните периоди за испитуваната и контролната група

	Испитувана	контролна	p
3м	1	0,67	$\leq 0,026$
6м	2,11	1,12	$\leq 0,0001$
8м	2	1,45	$\leq 0,00001$

Разликите помеѓу почетните вредности и различните временски периоди за индексот на гингивално крварење изнесуваа за контролниот период од 3 месеци 1 за испитуваната и 0.67 за контролната, за периодот од 6 месеци 2.11 за испитуваната и 1.12 за контролната додека за периодот од 8 месеци 2 за испитуваната и 1.45 за контролната. Разликата е значајна за шестиот и осмиот месец $p \leq 0,05^*$ (таб. 12 граф 4)

Граф 4. Разлика во индексните вредности за гингивално крварење помеѓу почетниот период и контролните периоди за испитуваната и контролната група



Табела 13. Дистрибуција на фреквенции за индексните вредности за крварење кај испитуваната група

Индекс на инфламација	почетна	3 месеци	6 месеци	8 месеци
0			44,4%	44,4%
1		33,3%	55,6%	44,4%
2	33,3%	66,7		11,1%
3	66,7%			

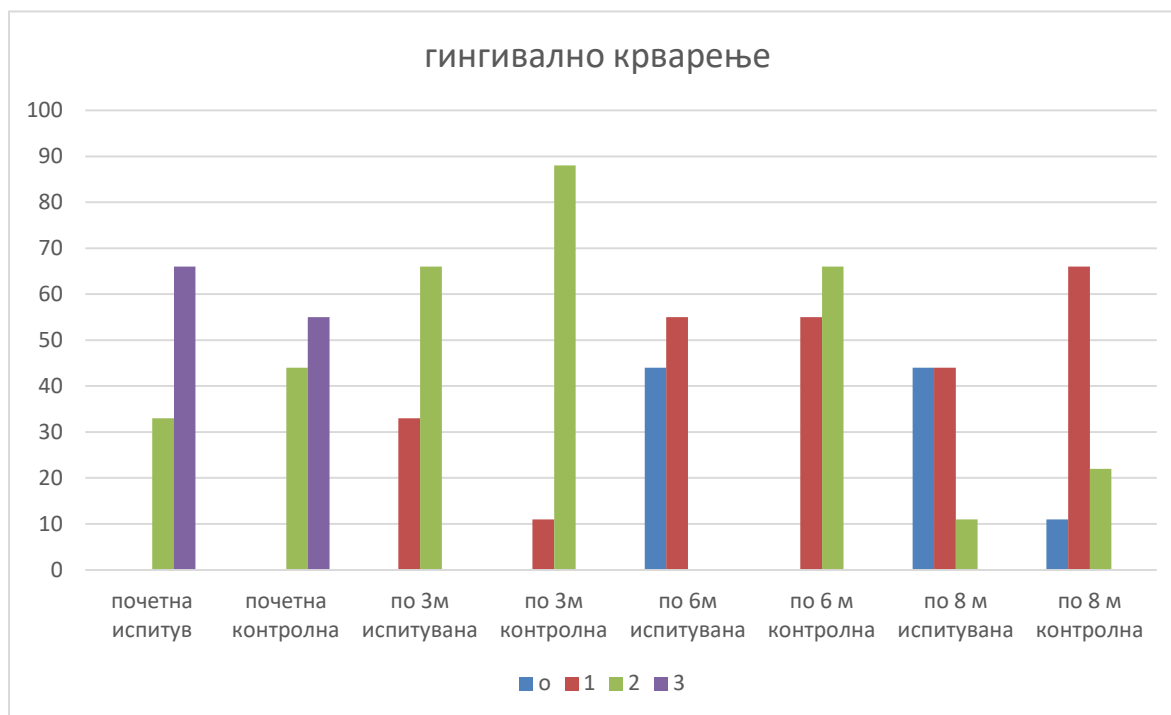
Табела 14 Дистрибуција на фреквенции за индексните вредности за крварење кај контролната група

Индекс на инфамација	почетна	3 месеци	6 месеци	8 месеци
0				11,1%
1		11,1%	55,6%	66,7%
2	44,4%	88,9%	44,4%	22,2%
3	55,6%			

Табела 15 Дистрибуција на фреквенции за индексните вредности за индекс на крварење кај испитуваната и контролната група

	почетно		3 месеци		6 месеци		8 месеци	
	испитув	контр	испиту	контр	испит	контр	испиту	контр
0					44,4%		44,4%	11,1%
1			33,3%	11,1%	55,6%	55,6%	44,4%	66,7%
2	33,3%	44,4%	66,7%	88,9%		44,4%	11,15%	22,2%
3	66,7%	55,6%						

Граф 5 Дистрибуција на фреквенциите на индексните вредности за гингивална крварење кај испитуваната и контролната група за контролните временски периоди.



Доколку се разгледа дистрибуцијата на индексните вредности може да се забележи дека индекс 0- немакрварење не е застапен пред оперативно ниту кај испитуваната ниту кај контролната група. Кај испитуваната група се јавуваа по 6 месеци додека и понатаму отсуствува кај контролната група за истиот временски период. По 6 месеци индекс 0 бележи нагол скок кај испитуваната група и застапеност од помалку од 10 % кај контролната група и по 8 месец индекс 0 доминира и кај испитуваната и контролната група при што застапеноста на индекс 0 е поизразена кај испитуваната група. Индексот на инфламацијата 1 отсуствува и кај контролната и испитуваната група на почетно ниво додека додека за период од 3 месеци и кај контролната и испитуваната група бележи пораст. За контролниот период од 6 месеци застапени се само индекс 0 индекс 1 кај испитуваната додека кај контролната група иако преовладува индекс 1 застапен и е индекс 2 на крварење на гингивата. По 8 месечниот интервал преовладува одсуство на инфламација кај испитуваната и помало присуство на индекс 1 и 2 додека кај контролната преовладува индекс 1 и индекс 2 на гингивално крварење (таб ,13,14,15 и граф 5) Во однос на индексот на крварење постои статистичка значајност како за испитуваната така и за контролната група (Kruskal-Wallis ANOVA: $H=117,28$; $p=0,0001$ за испитуваната и $H=72,820$, $p=0,05$ за контролната гр)

Таб. 16 Гингивална рецесија кај испитуваната група предоперативно и по 8 месеци

	x	Sd	t	p
предоперативно	2,29	0,24		
по 8 месеци	2,06	1,87	2,396	0,09

Таб. 17. Гингивална рецесија кај контролната група предоперативно и по 8 месеци

	x	Sd	t	p
предоперативно	2,38	0,19		
по 8 месеци	2,17	1,16	2,687	0,08

Гингивалната рецесија беше утврдена кај 15 пациенти и беше следена на почетокот пред оперативно и по 8 месеци. Статистичка значајност на разликите не е утврдена ни кај контролната ниту кај испитуваната група(табела 16 и таб 17) Вкупното препокривање кај испитуваната група изнесуваше 0,23мм додека кај контролната група 0,21 мм. Споредени вредностите не покажаа значајност на разликите за групата каде беше користена хијалуронска киселина и групата каде не беше користена .(Таб .18)

Таб. 18. Гингивална рецесија кај испитуваната и контролната група по 8 месеци

	x	Sd	t	p
испитувана	2,06	1,87		
контролна	2,17	1,16	2,850	0,19

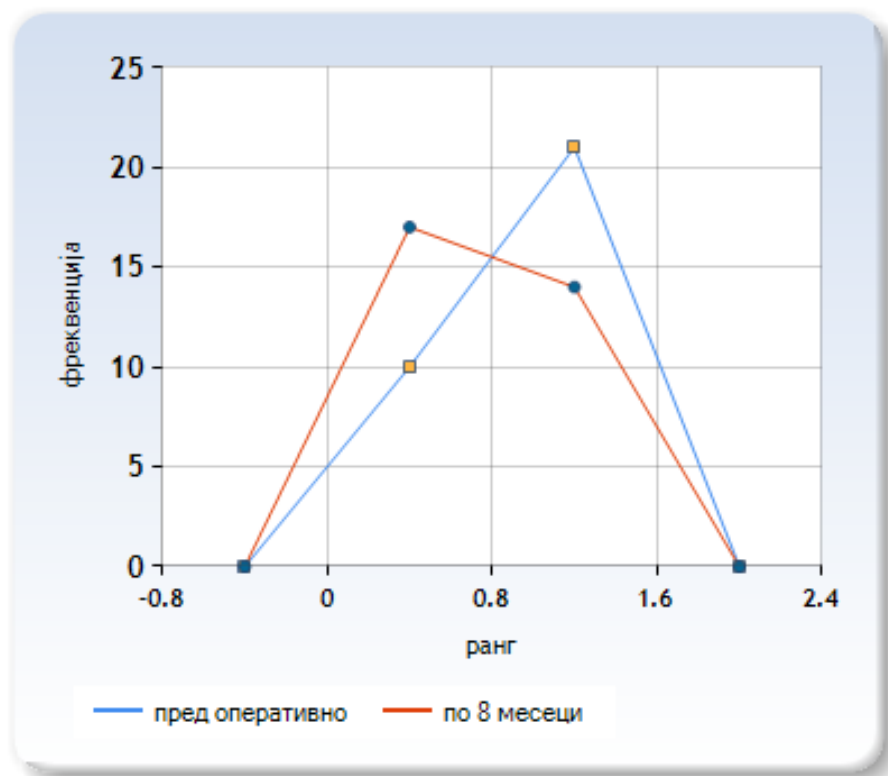
Таб 19 Дебелина на гингивата предоперативно и по 8 месеци кај испитуваната група

	Пред оперативно	По 8 месеци
Индекс 0	41,9	74,2
Индекс 1	58,1	25,8

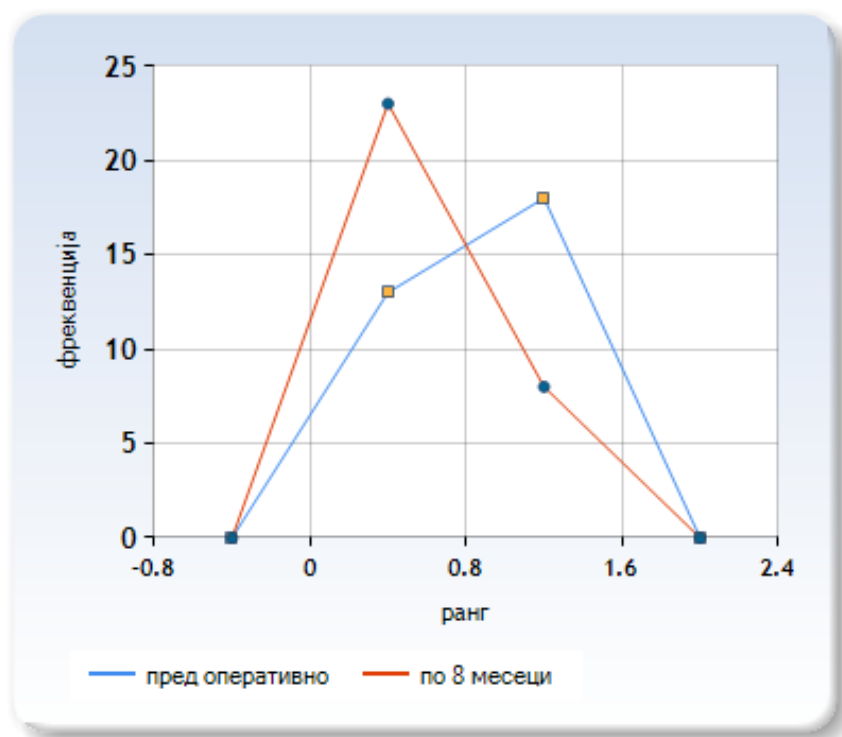
Таб.20 Дебелина на гингивата предоперативно и по 8 месеци кај контролната група

	Пред оперативно	По 8 месеци
Индекс 0	32,3	54,8
Индекс 1	47,7	54,2

Граф 6. Дебелина на гингивата предоперативно и по 8 месеци кај контролната група



Граф 7. Дебелина на гингивата предоперативно и по 8 месеци кај испитуваната група



Дебелината на гингивата беше одредувана со индекс 0 не се гледа сонда и индекс 1 транспаренција на сондата низ гингива . Кај испитуваната група индекс 0 беше регистритран кај 41,9% пред оперативно наспроти 74,2% по 8 месеци, додека кај контролната група индекс 0 беше регистриран кај 32,3% предоперативно наспроти 54,8% по 8 месеци. Кај испитуваната индекс 1 беше регистриран кај 58,1% предоперативно наспроти 25,8% по 8 месеци и 67,7% кај контролната пред оперативно наспроти 45,2% по 8 месеци.(Таб. 19,20 граф 6,граф 7) Процентуалната разлика во однос застапеноста на индекс за дебелина на гингивата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($H = 4,671$, $p = 0.0291$) за испитуваната додека контролната не оствари сигнификантност ($H = 2,331$, $p = 0.1263$)

Таб 21. Длабочина на пародонтален џеб на предоперативно и по 12 месеци кај испитуваната група

	x	Sd	t	p
почетно	9,77	3,18		
По 12 месеци	5.71	4.43	2,27	0,05

Длабочината на пародонталниот џеб беше мерена преоперативно и по 12 месеци Средната вредност за пародонталниот џеб за испитуваната група предоперативно изнесува 9,77мм, додека по 12 месеци 5,71мм додека за контролната предоперативно 6,02мм и 5,33 по 8 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната група $p < 0.05$.(таб 21 , таб 22)

Таб 22 Длабочина на пародонтален џеб на предоперативно и по 12 месеци кај контролната група

	x	Sd	t	p
почетно	6,02	1,87		
По 12 месеци	5.33	3.43	0,778	0,55

Таб 23 Разлика во вредности за длабочина на пародонтален џеб помеѓу почетниот период и по 12 месеци за испитуваната и контролната група

	Испитувана	контролна	p
Почет-12 м	4,06	0,69	$\leq 0,00000$

Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на длабочината на пародонталниот џеб изнесуваа 4,06 за испитуваната и 0.69 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,05^*$ (таб.23)

Таб 24. Загуба на припој предоперативно и по 12 месеци кај испитуваната група

	x	Sd	t	p
почетно	6,012	2,254		
По 12 месеци	3,395	1,724	4,39	0,0001

Таб 25. Загуба на припој предоперативно и по 12 месеци кај контролната група

	x	Sd	t	p
почетно	5,26	2,862		
По 12 месеци	3,26	1,509	1,26	0,0001

Таб 26. Разлика во вредностите за загуба на припој помеѓу почетниот период и по 12 месеци за испитуваната и контролната група

	Испитувана	контролна	p
Почет-12м	2,6	2	$\leq 0,834$

Загубата на припој беше мерена преоперативно и по 12 месеци Средната вредност за загубата на припој за испитуваната група предоперативно изнесува 6,012мм, додека по 12 месеци 3,395мм додека за контролната предоперативно 5,26мм и 3,26 по 12 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната група и контролната група. $p < 0.05$.(таб 24 , таб 25)

Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на загубата на припој изнесуваа 2,06 за испитуваната и 2 за контролната. Разликата не покажа статистичка значајност за $p \leq 0,05^*$ (таб.26)

Таб 27.Разлика во висината на алвеоларна коска предоперативно и по 12 месеци кај испитуваната група

	x	Sd	t	p
почетно	5,29	1,18		
По 12 месеци	2,94	1,16	12,23	0,0001

Таб. 28.Разлика во висината на алвеоларна коска предоперативно и по 12 месеци кај контролната група

	x	Sd	t	p
почетно	5,04	0,54		
По 12 месеци	3,41	1,81	9,67	0,0001

Висината на алвеоларна коска беше мерена преоперативно и по 12 месеци Средната вредност за висината на алвеоларната коска за испитуваната група предоперативно изнесува 5,29 мм, додека по 12 месеци 2,294мм додека за контролната предоперативно 5,04 мм и 3,41 по 12 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната и контролната група $p < 0.0001$.(таб 27 , таб 28)

Таб. 29 Разлика во вредности за висината на алвеоларната коска помеѓу почетниот период и по 12 месеци за испитуваната и контролната група

	Испитувана	контролна	p
Почет-12 м	3,41	2,94	$\leq 0,00000$

Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на висината на алвеоларната коска изнесуваа 3,41 за испитуваната и 2,94 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,0001$ (таб.29)

Таб 30.Разлика во висината на алвеоларна коска во фуркационата регија предоперативно и по 12 месеци кај испитуваната група

	x	Sd	t	p
почетно	5,09	3,62		
По 12 месеци	2,82	0,93	7,49	0,0001

Таб.31Разлика во висината на алвеоларна коска во фуркационата регија предоперативно и по 12 месеци кај контролната група

	x	Sd	t	p
почетно	5,13	0,96		
По 12 месеци	3,39	0,43	2,49	0,005

Висината на алвеоларна коска во фуркационата регија беше мерена преоперативно и по 12 месеци кај 15 регии кои беа засегнати со губиток на коска во фуркационата регија . Средната вредност за висината на алвеоларната коска во фуркацијата за испитуваната група предоперативно изнесува 5,09 мм, додека по 12 месеци 2,82мм додека за контролната предоперативно 5,13 мм и 3,39мм по 12 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната и контролната група $p < 0.0001$.(таб 30 , таб 31)

Таб. 32 Разлика во вредности за висината на алвеоларната коска во фуркационата регија помеѓу почетниот период и по 12 месеци за испитуваната и контролната група

	Испитувана	контролна	p
Почет-12 м	2,27	1,74	$\leq 0,00000$

Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на висината на алвеоларната коска во фуркационата регија изнесуваа 2,27 за испитуваната и 1,74 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,0001$ (таб.32)

Губитокот на коска е значајна карактеристика во стоматологијата. Во пародонтологијата, на пример, патогените бактерии, генетските фактори и еколошките услови, како што е пушењето, може да доведат до губење на коскената маса на горната и долната вилица. Тоа може да резултира со движење на забите, дислокација и евентуално нивно губење (69). Во имплантологијата, употребата на забни импланти придонесува забележителни предности за пациентите. Освен тоа, тие претставуваат и ризик, предизвикан од користење на инертни материјали во директен контакт со коската и отсуство на пародонтален лигамент кој обезбедува тампон зона за дистрибуција на силите на мастикација, и доколку е отсутен, може да доведе до ресорпција на алвеоларниот гребен на вилицата. (70)

Хроничната адултна пародонтопатија се дефинира како хронично заболување во чиј настанок учествуваат грам негативните бактерии, како и локалниот инфламаторен одговор. Овој процес порано или подоцна завршува со деструкција на ткивата на пародонтот и губиток на забите. Покрај директниот патолошки ефект на микроорганизмите врз пародонталните ткива, повеќе од евидентно е дека нивната деструкција е предизвикана и од индиректни механизми. Затоа регенеративниот процес претставува значајна алатка во пародонтологијата кој се темели на различни техники кои се користат за подобрување на процесот на остеогенеза, како што се вертикалната и хоризонталната аугментација на алвеоларниот гребен (71),(72), користењето на матични клетки (73) и фактори на раст од периферната крв на пациентот. Процесот на аугментација на коска помага да се пополнат физичките празнини создадени од изгубената или оштетена коска, која обезбедува структурна стабилност и го стимулира растот на коскениот ткиво. Коскените графтови кои се поделени во четири групи (74), се широко распространети за употреба во регенеративната стоматологија, а ние во нашето испитување употребивме ксенографт од говедско потекло кој со своите остеолошки карактеристики е претходно научно и клинички докажан.

ДЕСЕТТЕ ЗНАЦИ ЗА УСПЕШНА РЕГЕНЕРАЦИЈА ЈА ДОКАЖУВАМЕ СО СЛЕДНИВЕ ТВРДЕЊА: Правилно и едноставно ракување на материјалот за аугментација, предвидлив протокол за третман, употреба на биокомпатибилен материјал, брза стабилизација на коагулација на крвта, брза ангиогенеза, минимизиран инфламаторен процес (оток, непријатност), непречено заздравување на раните, предвидлива густина на коската, стабилен волумен за предвидливо поставување на имплант, материјал што може да се ресорбира за да се избегнат понатамошни операции и да се заменат со автогени клетки и секако задоволството на пациентите и докторите.

Во прилог на овој еквilibrium кој претставува низа на регенеративни процеси, пред се постоење на висок степен на “turn over” на епителните клетки и високо регулиран локален имунолошки одговор кои ја ограничуваат пенетрацијата на микроорганизмите во подлабоките пародонтални ткива, битно е зачувувањето на регенеративната моќ која подразбира и соодветно здрав и способен организам да одговори на сите овие предвици.

Токму и ова беше поттик да го направиме нашето испитување, каде пред сè си зацртавме да утврдиме дали регенеративната способност со помош на хијалуронската киселина влијае на пародонталната засегнатост која што ја поделивме во две групи(испитувана група која се состои од регенерацвија со говедска коска и хијалуронска киселина и контролна група која темели на регенерација само со говедска коска) .

За да одговориме на оваа наша задача се соочивме со сериозни предвизици пред се во дизајнирањето на студијата и изборот на пациентите(наведени предиспозиции во делот материјал и метод). Гелот од вкрстено поврзана хијалуронска киселина (хНуА) се користи во пародонталната мукогингивална хирургија на рецесија на меките ткива, водечката регенерација на ткиво(GTR) како и водечката регенерација на коските(GBR). Хијалуронската киселина од неживотинско потекло е оптимизирана за регенеративни пери-имплантски и пародонтални апликации. Нејзината употреба овозможува забрзано заздравување на ткивата – го координира постоперативниот воспалителен процес и ја забрзува неоангиогенезата.(75)

Подобрен исход – се мисли го стабилизира коагулумот и ја поддржува регенерацијата на ткивата, како и подобрена предвидливост – Бактериостатско дејство и намалена пенетрација на патогените бактерии.(76)

ШЕСТ ПРИЧИНИ ЗА КОРИСТЕЊЕ НА ХИЈАЛУРОНСКА КИСЕЛИНА ВО ПАРОДОНТАЛНАТА ХИРУРГИЈА:

Поголема предвидливост на исходот - хНуА го стабилизира згрутчувањето на крвта и привлекува фактори на раст за да го поддржи и забрза формирањето на тврди и меки ткива.

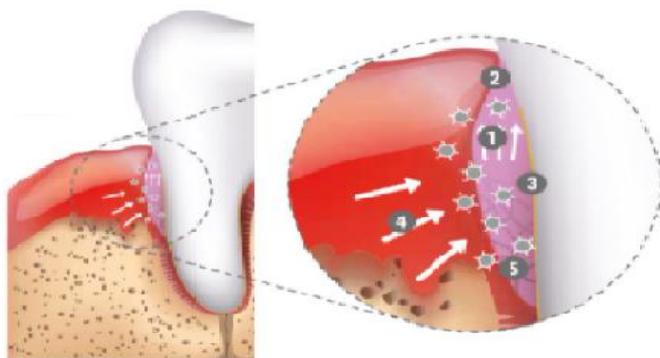
Побрзо заздравување на ткивото - хНуА поддржува ангиогенеза и формирање на ткиво во подолг период. Нејзината специјална формулација останува присутна во текот на различните фази на процесот на лекување поради нејзината бавна шема на деградација (неколку недели).

Помал ризик од инфекција - високата молекуларна тежина на хНуА го намалува отокот и непријатноста за време на процесот на заздравување.

Подобро искуство на пациентот - високата молекуларна тежина на хНуА го намалува отокот и непријатноста за време на процесот на заздравување.

Подобра естетика – поддржува заздравување на раните без лузни.

Погодна за употреба – нанесување директно на хируршкото место (во присуство на крв), не плакнете. хНуА може да се комбинира со ксенографт за да се подготви „лепливата коска“ за 3 минути, како што направивме ние при аплицирањето во испитуваната група. (77)



1. Привлекува крв
2. Го стабилизира коагулумот и ја поддржува регенерацијата на ткивата
3. Бактериостатскиот ефект обезбедува заштита
4. Фактори на раст привлечени од хијалуронска киселина
5. Го координира воспалението и ја забрзува ангиогенезата

Пародонтопатијата е поврзана со возраста и количеството на дентален плак, но не смее да се заборави дека и инциденцата кај пушачите е поголема.

Ние не можевме да влијаеме на овие параметри во испитуваната група, но од испитуваната група како и од контролната беа исклучени сите пациенти кои имаа други заболувања, пред се бремените пациентки и пациентите во период на лактација како и пациентите со дијагностициран дијабет и други системски болести. За разлика од испитуваната група, контролната група ја оформивме паралелно бидејќи сакавме да докажеме дебелина на новодобиена коска, длабочина на пародонтален џеб, рецесија, атечмен и дебелина на гингива на иста вилица со цел да ги пресретнеме параметрите во однос на возраста, плакот акумулацијата, навиките за пушење и делумно полот на испитаниците.

Па така, статистичките анализи покажаа дека се работи за хомогени групи. Вкупно беа прегледани 30 пациенти на кој што им беа извршени хируршки интервенции и тоа 32,5% женски пол, а машкиот пол е застапен со 67,5%.

Хијалуронската киселина е ефикасна во контролирање на воспалението и крварењето на гингивата. Студиите документираат намалување на длабочината на гингивалните џебови заедно со значително намалување на пролиферацијата на епителните и лимфоцитните клетки со употреба на хијалуронската киселина (78). Сите зафатени регии во испитуваната група имаа значително намалување на активностите на пероксидазата и лизозимот по 7, 14 и 21 ден.(79) Па така индексните вредности за гингивалната инфламација остварија статистичка значајност на разликите за $p \leq 0,05$ во однос на период за три месеци за 0,78 за испитуваната група и 1.56 за контролната група, периодот од шест месеци 0.44 за испитуваната група и 1 за контролната група и периодот на осум месеци 0,33 за испитуваната и 0,78 за контролната група. (таб 3 и таб 4) Битно е да се напомене дека ХА е гликозаминогликан со висока молекуларна тежината на екстрацелуларната матрица вклучена во растот и инфламаторната репарација.Обезбедува хидратација и еластичност на мукозните мембрани, вклучувајќи ја и гингивална мукоза. Идентификацијата на нови рецептори и врзувачките протеини и разјаснувањето на хијалуронската киселина-зависните сигналните патишта обезбедуваат нови сознанија за вистинските биолошки функции на оваа интригантна молекула (80) Самата хијалуронска киселина исто така може да ја спречи колонизацијата на пародонталниот патоген со директно спречување на микробната пролиферација. Selin Yıldırım(81)со соработниците во 2017 години во својата студија токму ја потврдува улогата на хијалуронот при отворени рани и изложеноста на бактерии во тек на зараснување односно неговата студија базарана во две групи, каде што се испитувало бактериска контаминација на донор местото на палатумот пост оперативно, докажува дека во испитуваната група на 3 и 7 ден пациентите немаат жарење и печење. Локалната примена на ХА покажува позитивно влијание врз постоперативната болка и чувството на печење во првите 7 дена и ја забрзува епителизацијата на палатумот, така што молекулата на хијалуронската киселина комуницира со CD44 или RHAMM на површината на ендотелните клетки, што доведува до голем пародонтолошки придонес. Хијалуронската киселина , исто така, може индиректно да делува на умерено воспаление и да го стабилизира гранулационото ткиво со спречување на деградација на протеините на екстрацелуларната матрикс од серинските протеинази добиени од воспалителните

клетки како што напредува заздравувањето. Исто така, индуцира производство на проинфламаторни цитокини од фибробластите, кератиноцитите, цементобластите и остеобластите кои го промовираат инфламаторниот одговор и последователно ја стимулираат синтезата на хијалуроните од ендотелните клетки.⁽⁸²⁾

Во контекст на репараторна моќ, авторите покажале дека хијалуронската киселина игра клучна улога во заздравувањето на раните и воспалителните процеси бидејќи се врзува за протеини од регенеративната каскадата за лекување како што се фибрин, фибриноген, фибронектин и колаген. Разликите помеѓу почетните вредности и различните временски периоди за индексот на гингивална инфламација изнесуваа за контролниот период од 3 месеци 0,77 за испитуваната и 1,33 за контролната, за периодот од 6 месеци 1,33 за испитуваната и 1,67 за контролната додека за периодот од 8 месеци 1,55 за испитуваната и 1,78 за контролната. Разликата е значајна за третиот месец $p \leq 0,05$.

Просечниот индекс на гингивалното крварење во двете групи споредбено покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности и тоа 1,67 по три месеца, 0,56 по шест месеца, 0,67 по осум месеца во споредба со почетната вредност од 2,67 за испитуваната група и 1,89 по три месеца 1,44, по шест месеца 1,11 по осум месеца во споредба со почетната вредност од 2,58 за контролната група, при што сигнификатноста на разликите беше $p \leq 0,05$.^(таб 12) Управувањето со пародонталната болест не може да се заснова само на професионален третман, пациентите мора директно да бидат вклучени во терапевтскиот протокол, конкретно во нашата студија, им беа на пациентите зададени правилни процедури за правилна хигиена со специфични производи, како што е пропишано од пародонтологот. Врз основа на ова размислување, правилната орална хигиена се чини дека е основна превентивна процедура, како за да се избегне појава на периодонтитис, така и за да се избегне релапс кога патологијата е под контрола. Во однос на гингивалното крварење двете групи споредено со почетните вредности покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности и тоа 1,67 по три месеци ,0,56 по 6 месеци и 0,67 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,67 за испитуваната група и 1,89 по три месеци ,1,44 по 6 месеци и 1,11 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,58 за контролната група. При што сигнификатноста на разликите беше $p \leq 0,05$. Разликите помеѓу почетните вредности и различните временски периоди за индексот на гингивално крварење изнесуваа за контролниот период од 3 месеци 1 за испитуваната и 0,67 за контролната, за периодот од 6 месеци 2,11 за испитуваната и 1,12 за контролната додека за периодот од 8 месеци 2 за испитуваната и 1,45 за контролната. Разликата е значајна за шестиот и осмиот месец $p \leq 0,05$

Во својата пилот студија Andrea Pilloni⁽⁸³⁾ со соработниците докажуваат дека хијалуронската киселина покажала ефект во намалувањето на воспалението на гингивата кога се користи дали како додаток на механичката домашна контрола на плакот или кога се користи во пародонталната хирургија и дека може успешно да се користи за подобрување на пародонталните клинички индекси, па така резултатите при крварење при сондирање во областите третирани со НА гел имаат намалување од 92,7% и гингивалниот индекс од 96,5%, додека контролите 75,8% и 79,0% соодветно. Разликата на сондирање во пародонтален џеб во двете области беше статистички значајна ($p < 0,01$) во корист на зоната третирана со НА гел. Исто така, нивото на

атечмен и плак индексот биле намалени повеќе со гел отколку само со орална хигиена, иако ова не достигна статистичка значајна разлика.

Гинигивалната рецесија може успешно да се третира со коронално позициониран флап. Дванаесетмесечните податоци се водат за неуспешни да покажат дека локалната примена на емајл матрикс-дериватот (EMD) што се користи во комбинација со коронално позиционираниот флап ги подобрува клиничките резултати на хируршката техника што се користи самостојно. Повторно студијата на Andrea Piloni⁽⁸⁴⁾ со работниците ги испита ефектите на ЕМД во комбинација со коронално позициониран флаповер во 18-месечен постоперативен период. Резултатите споредено со основното, 18-месечните мерења покажале значително намалување на , намалување на гингивалната рецесија за контролните и експерименталните групи кои биле претходно испратени со значително поголемо покривање на коренот од контролната група (2,66-0,61 mm наспроти 1,73-0,70 mm, соодветно), поголема добивка во клиничката приврзаност од контролна група (2,80-0,76 mm наспроти 2,06-0,70 mm, соодветно), и поголема добивка во апико-короналната димензија на ке-атинизираното ткиво од контролната група (0,13-0,06 mm наспроти 0,06-0,01 mm, соодветно). Во нашето испитување во однос на рецесијата во рок пост оперативно до 8 месеца статистичка значајност не е утврдена ни кај контролната ниту кај испитуваната група. Вкупното препокривање кај испитуваната група изнесуваше 0.23мм додека кај контролната група 0,21мм. Да, значајно мали коефициенти но споредбено со рокот на постоперативно со коефициентите на другите автори кои спитувале на подолг период на пратење нашата статистика на вредности не покажаа значајност во разликите за групата каде што беше користена хијалуронската киселина и групата каде не беше користена. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на индекс за дебелина на гингивата е статистички сигнификантна за испитуваната додека контролната неоствари сигнификантност на разликите.

Средната вредност за длабочина на пародонталниот џеб за испитуваната група предоперативно изнесува 9,77мм, додека по 12 месеци 5,71мм додека за контролната предоперативно 6,02мм и 5,33 по 8 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната група $p < 0.05$. Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на длабочината на пародонталниот џеб изнесуваа 4,06 за испитуваната и 0.69 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,05$

Влијанието на хијалуронската киселина врз ткивата на пародонтот севкупно согледано влијае поволно, па така акцентот највеќе се става на репараторната остеокондуктивна моќ, поточно на комбинацијата со коскен графт па оттука добиените наши средни вредности за длабочина на пародонтален џеб кој претставува клучен и моќен фактор за опстанок на забите во устата изнесува предоперативно кај испитуваната група 9,77мм додека по 12 месеца 5,71мм додека за контролната преоперативно индексот е 6,02мм и 5,33 по 8 месеца, па така резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната група $p < 0.05$

Додека разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на длабочината на пародонталниот џеб изнесува 4,06 за испитуваната и 0,69 за контроланата група. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,05$.

Luigi Guida⁽⁸⁵⁾ со соработниците во нивната студија изнесле резултати со кои тврдат дека на 6 и 12 месеци, длабочината на пародонталниот џеб и нивото на атечмент значително се подобриле од основната линија во двете групи за $P < 0,000$. Не биле

откриени значајни разлики во однос на зголемувањето на нивото на атечмент и длабочините на пародонталниот џеб во однос намалувањето на џебовите помеѓу групите. Сепак, распределбата на дефектите според зголемувањето на ниво на атечмен било значително различна помеѓу групите за $P < 0,05$ но комбинираниот третман во испитуваната група резултирал со намалена постхируршка рецесија и зголемен процент на атечмен за 6 mm. Нашето испитување како средна вредност за загуба на припој за испитуваната група предоперативно изнесува 6,012mm додека по 12 месеца 3,395 mm додека за контролната предоперативно изнесува 5,26mm и 3,26 по 12 месеца. Резултатите се статистички сигнификатни за испитуваната група и контролната група $p < 0,05$.

Кога би ги воочиле разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на загубата на припој односно атечмен изнесува 2,06 за испитуваната група и 2 за контролната група, и разликата не покажа статистичка значајност за $p \leq 0,05$ што би ги споредиле резултатите со погоре на отповликуваните автори.

Толкување на овие наши резултати можеби може да се најде во предложените хипотези и на други автори како на пример Yu-Kang Tu (86) со соработниците каде што нивните резултати говорат дека емајл-матрикс дериватите плус коскени графтови и емајл-матрикс дериватите плус мембрани постигнале 0,24 mm [95% интервали со висока веројатност за густина за висина-0,38, 0,65] и 0,07 mm (95% денаталните интервали: -1,26, 1,04) повеќе намалување на длабочината на пародонталниот џеб отколку само емајл-матрикс дериватот, соодветно. За зголемување на припојниот атечмент, емајл-матрикс дериватот плус коскени графтови и емајл-матрикс дериватот плус мембрани постигнаа 0,46 mm (95% интервали: -0,17, 0,83) и 0,15 mm (95% интервали за длабочина на џеб: -1,37, 0,30), соодветно. Кога различни типови на коскени графтови и бариерни мембрани биле третирани одделно, емајл-матрикс дериватот со графтови од говедско потекло покажале поголеми ефекти на третман.

Средната вредност за висината на алвеоларната коска за испитуваната група предоперативно изнесува 5,29 mm, додека по 12 месеци 2,294mm додека за контролната предоперативно 5,04 mm и 3,41 по 12 месеци Резултатите се статистички сигнификатни за испитуваната и контролната група $p < 0,0001$. Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на висината на алвеоларната коска изнесуваа 3,41 за испитуваната и 2,94 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,0001$.

Многу автори докажуваат дека аугментацијата на алвеоларната коска ја добиваат со повисоки вредности користејќи хијалуронска киселина, во споредба со предходниот тренд со rgr и rgrf (87) и воочуваат на фактот дека зачувувањето на алвеоларниот гребенот со смесата говедска коска и хијалуронска киселина спречува димензионално намалување на вредностите и го подобрува формирањето на нова коска во компромитирачки услови/неуслови. Па така, релевантноста на нашите резултати ќе дадат голем значаен придонес во водечката коскена и ткивна регенерација во пародонтологијата.

По видувањето на добиените резултати и изведените заклучоци и покрај општиот заклучок дека користењето на хијалуронската киселина во оперативниот третман на пародонтопатијата, има пред се ефект на побрзо смирување на

инфламацијата и крварењето во првите месеца давајќи на тој начин и можност да течат побрзо и поефикасно репараторните и регенеративните процеси.

Кога податоците од литературниот преглед говорат за постигнување на терапевтски ефекти на хијалуронската киселина со коскениот графт во пародонталната оперативна регенерација, како придонес од нашето испитување би требало да се напомене дека пациентите со пародонтопатија треба навремено да се информираат за можноста за зачувување на забите, за честите контроли и доброто одржување на оралната хигиена која вклучува препарати со хијалуронска киселина. Пациентите со тоа би биле изложени на уште поголем бенефит од горенаведените применети терапевтски ефекти во однос на статусот на пародонтална прогресија

Со оглед на тоа дека инциденцата на пародонтопатија во нашата земја е во значителен подем наназад години, и можноста за лекување е сведена на минимум, секако треба резултатите од нашето испитувања да се земат во предвид и навремено да се интервенира во насока на навремено дијагностицирање и можност за терапија на пародонталната болест

ЗАКЛУЧОК

По анализа на добиените резултати можевме да ги изведеме следните заклучоци:

1. Во однос на гингивална инфламација двете групи споредено со почетните вредности покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности и тоа 0,78 по три месеци ,0,44 по 6 месеци и 0,33 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,11 за испитуваната група и 0,1,56 по три месеци ,1 по 6 месеци и 0,78 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,33 за контролната група. При што сигнификантноста на разликите беше $p \leq 0,05$.
2. Индексните вредности за гингивалната инфламација остварија статистичка значајност на разликите за $p \leq 0,05$ во однос на период за три месеци 0,78 за испитуваната и 1,56 за контролната група , како и за период од 6 месеци 0,44 за испитуваната и 1 за контролната група и 8 месеци 0,33 за испитуваната и 0,78 за контролната група.
3. Разликите помеѓу почетните вредности и различнии временски периоди за индексот на гингивална инфламација изнесуваа за контролниот период од 3 месеци 0,77 за испитуваната и 1,33 за контролната, за периодот од 6 месеци 1,33 за испитуваната и 1,67 за контролната додека за периодот од 8 месеци 1,55 за испитуваната и 1,78 за контролната. Разликата е значајна за третиот месец $p \leq 0,05$
4. Во однос на гингивалното крварење двете групи споредено со почетните вредности покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности и тоа 1,67 по три месеци ,0,56 по 6 месеци и 0,67 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,67 за испитуваната група и 1,89 по три месеци ,1,44 по 6 месеци и 1,11 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,58 за контролната група. При што сигнификантноста на разликите беше $p \leq 0,05$
5. Во однос на гингивалното крварење двете групи споредено со почетните вредности покажаа статистичка значајност на разликите во индексните вредности и тоа 1,67 по три месеци ,0,56 по 6 месеци и 0,67 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,67 за испитуваната група и 1,89 по три месеци ,1,44 по 6 месеци и 1,11 по 8 месеци во споредба со почетната вредност од 2,58 за контролната група. При што сигнификантноста на разликите беше $p \leq 0,05$
6. Разликите помеѓу почетните вредности и различнии временски периоди за индексот на гингивално крварење изнесуваа за контролниот период од 3 месеци 1 за испитуваната и 0.67 за контролната, за периодот од 6 месеци 2.11 за испитуваната и 1,12 за контролната додека за периодот од 8 месеци 2 за испитуваната и 1,45 за контролната. Разликата е значајна за шестиот и осмиот месец $p \leq 0,05$
7. Во однос на гингивалната рецесија статистичка значајност на разликите не е утврдена ни кај контролната ниту кај испитуваната група.
8. Вкупното препокривање кај испитуваната група изнесуваше 0,23мм додека кај контролната група 0,21 мм. Споредени вредностите не покажаа значајност на разликите за групата каде беше користена хијалуронска киселина и групата каде не беше користена .

9. Процентуалната разлика во однос застапеноста на индекс за дебелина на гингивата е статистички сигнификантна за испитуваната додека контролната не оствари сигнификантност на разликите
10. Средната вредност за длабочина на пародонталниот џеб за испитуваната група предоперативно изнесува 9,77мм, додека по 12 месеци 5,71мм додека за контролната предоперативно 6,02мм и 5,33 по 8 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната група $p < 0.05$
11. Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на длабочината на пародонталниот џеб изнесуваа 4,06 за испитуваната и 0.69 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,05$
12. Средната вредност за загубата на припој за испитуваната група предоперативно изнесува 6,012мм, додека по 12 месеци 3,395мм додека за контролната предоперативно 5,26мм и 3,26 по 12 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната група и контролната група $p < 0.05$
13. Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на загубата на припој изнесуваа 2,06 за испитуваната и 2 за контролната. Разликата не покажа статистичка значајност за $p \leq 0,05$
14. Средната вредност за висината на алвеоларната коска за испитуваната група предоперативно изнесува 5,29 мм, додека по 12 месеци 2,294мм додека за контролната предоперативно 5,04 мм и 3,41 по 12 месеци Резултатите се статистички сигнификантни за испитуваната и контролната група $p < 0.0001$
15. Разликите помеѓу почетните вредности и по дванаесет месечен период за вредноста на висината на алвеоларната коска изнесуваа 3,41 за испитуваната и 2,94 за контролната. Разликата покажа статистичка значајност $p \leq 0,0001$

По согледување на добиените резултати и изведените заклучоци можеме да изведеме општ заклучок дека користењето на хијалуронската киселина во оперативниот третман на пародонтопатијата има пред се ефекти на побрзо смирување на инфламацијата и крварењето во првите месеци давајќи на тој начин можност да течат побрзо и поефикасно репараторните и регенеративните процеси на придобивање на нова коска за која се остварија подобри резултати во однос на контролната група како и редукција на длабочината на пародонталните џебови остварување на покоронарен припој кој иако не достигна статистичка значајност сепак беше евидентиран. Свкупното разгледување дава основа да се препорача користењето на хијалуронската киселина заедно со коска во водената ткивна регенерација во пародонтологијата .

**СПИСОК НА
КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА И
ДРУГИ ИЗВОРИ**

1. Bilic-Zulle L. Znanstvena cestitost-temelj postojanja i razvoja znanosti. *Biohemija Medica* 2007;17:143-50.
2. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal disease pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;67:1103-13
3. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dent Update* 2002;29:144-8.
4. Rabasseda X. The role of hyaluronic acid in the management of periodontal disease. *Drugs Today* 2000;36:1-20.
5. Rahemtulla F. Proteoglycans of oral tissues. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:3-67.
6. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol* 2006;85:699-715
7. Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol* 1998;16:41-6.
8. Saari H, Kontinen YT, Friman C, Sorsa T (1993). "Differential effects of reactive oxygen species on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate". *Inflammation*. 17 (4): 403–15. doi:10.1007/bf00916581
9. Stern R (2004). "Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway". *Eur. J. Cell Biol.* **83** (7): 317–25. doi:10.1078/0171-9335-00392. PMID 15503855
10. Schragger HM, Rheinwald JG, Wessels MR (1996). "Hyaluronic acid capsule and the role of streptococcal entry into keratinocytes in invasive skin infection". *J. Clin. Invest.* **98** (9): 1954–1958. doi:10.1172/JCI118998. PMC 507637
11. Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol.* 1998;16:41-6
12. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT, LeBoeuf RD. The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing. *Int J Tissue React*
13. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT, LeBoeuf RD. The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing. *Int J Tissue React* 1988;10:355-65
14. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005;36:531-8.
15. Park JK, Yeom J, Oh EJ, Reddy M, Kim JY, Cho DW, et al. Guided bone regeneration by poly (lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications. *Acta Biomater* 2009;5:3394-403
16. . Chen WYJ, Abatangelo G (1999). "Functions of hyaluronan in wound repair". *Wound Repair Regen.* 7 (2): 79–89. doi:10.1046/j.1524-475x.1999.00079.x. PMID 10231509
17. . Hardwick C, Hoare K, Owens R, Hohn HP, Hook M, Moore D, Cripps V, Austen L, Nance DM, Turley EA (1992). "Molecular cloning of a novel hyaluronan receptor that mediates tumor cell motility". *J. Cell Biol.* **117** (6): 1343–50. doi:10.1083/jcb.117.6.1343. PMC 2289508. PMID 1376732
18. . Wang C, Thor AD, Moore DH, Zhao Y, Kerschmann R, Stern R, Watson PH, Turley EA (1998). "The overexpression of RHAMM, a hyaluronan-binding protein that regulates ras signaling, correlates with overexpression of mitogen-activated protein kinase and is a significant parameter in breast cancer progression". *Clin. Cancer Res.* 4 (3): 567–76. PMID 9533523
19. . Hall CL, Lange LA, Prober DA, Zhang S, Turley EA (1996). "pp60(c-src) is required for cell locomotion regulated by the hyaluronanreceptor RHAMM". *Oncogene.* 13 (10): 2213–PMID 8950989
20. . Morriss-Kay GM, Tuckett F, Solursh M (1986). "The effects of Streptomyces hyaluronidase on tissue organization and cell cycle time in rat embryos". *J Embryol Exp Morphol.* 98: 59–70. PMID 3655652.
21. . Ellis IR, Schor SL (1996). "Differential effects of TGF-beta1 on hyaluronan synthesis by fetal and adult skin fibroblasts: implications for cell migration and wound healing". *Exp. Cell Res.* 228 (2): 326–33. doi:10.1006/excr.1996.0332. PMID 8912726.
22. Deed R, Rooney P, Kumar P, Norton JD, Smith J, Freemont AJ, et al. Early-response gene signaling is induced by angiogenic oligosaccharides of hyaluronan in endothelial cells. Inhibition by non-angiogenic, high molecular-weight hyaluronan. 1997;71:251-6
23. Pirnazar p, Wolinsky L, Nachanani S, Haake S, Piloni a, Bernard GW, Bacteriostatic effects of hyaluronic acid, *J Periodontol.* 1999;70:370-4.
24. C.L. Romanò, E. De Vecchi, M. Bortolin, I. Morelli, L. Drago Hyaluronic acid and its composites as a local antimicrobial / antiadhesive barrier *J. Bone Jt. Infect.*, 2 (2017), pp. 63-72, 10.7150/jbji.17705
25. J. Mater. Sci. Mater. Med., 22 (2011), pp. 2329-2338, A. Ardizzoni, R.G. Neglia, M.C. Baschieri, C. Cermelli, M. Caratozzolo, E. Righi, B. Palmieri,

- E. Blasi Influence of hyaluronic acid on bacterial and fungal species, including clinically relevant opportunistic pathogens
26. G.A. Carlson, J.L. Dragoo, B. Samimi, D.A. Bruckner, G.W. Bernard, M. Hedrick, P. Benhaim Bacteriostatic properties of biomatrices against common orthopaedic pathogens *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 321 (2004), pp. 472-478, 10.1016/j.bbrc.2004.06.165
 27. L. Wolinsky, G.W. Bernard, S. Haake, P. Pirnazar, S. Nachnani, A. Pilloni Bacteriostatic effects of hyaluronic acid *J. Periodontol.*, 70 (2005), pp. 370-374, 10.1902/jop.1999.70.4.370
 28. Mendes RM, Silva GA, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP, Alves JB, *et al.* Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol* 2008;53:1155-62.
 29. Hunt DR, Jovanovic SA, Wikesjö UM, Wozney JM, Bernard GW. Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs. A pilot study. *J Periodontol* 2001;72:651-8.
 30. Schulz T, Schumacher U, Prehm P (2007). "Hyaluronan export by the ABC transporter MRP5 and its modulation by intracellular cGMP". *J. Biol. Chem.* 282(29): 20999–1004. doi:10.1074/jbc.M700915200. PMID 17540771
 31. Stecco, Carla; Fede, Caterina; Macchi, Veronica; Porzionato, Andrea; Petrelli, Lucia; Biz, Carlo; Stern, Robert; De Caro, Raffaele (2018-04-14). "The fasciocytes: A new cell devoted to fascial gliding regulation". *Clinical Anatomy*. 31 (5): 667–676. doi:10.1002/ca.23072. ISSN 0897-3806. PMID 29575206.
 32. Stecco, Carla; Stern, R.; Porzionato, A.; Macchi, V.; Masiero, S.; Stecco, A.; De Caro, R. (2011-10-02). "Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain". *Surgical and Radiologic Anatomy*. 33 (10): 891–896. doi:10.1007/s00276-011-0876-9. ISSN 0930-1038. PMID 21964857.
 33. Kakizaki I, Kojima K, Takagaki K, Endo M, Kannagi R, Ito M, Maruo Y, Sato H, Yasuda T, *et al.* (2004). "A novel mechanism for the inhibition of hyaluronan biosynthesis by 4-methylumbelliferone". *J. Biol. Chem.* 279 (32): 33281–33289. doi:10.1074/jbc.M405918200. PMID 15190064
 34. Yoshihara S, Kon A, Kudo D, Nakazawa H, Kakizaki I, Sasaki M, Endo M, Takagaki K (2005). "A hyaluronan synthase suppressor, 4-methylumbelliferone, inhibits liver metastasis of melanoma cells". *FEBS Lett.* 579 (12): 2722–6. doi:10.1016/j.febslet.2005.03.079. PMID 15862315
 35. Smith, MM; Ghosh, P (1987). "The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment". *Rheumatol Int.* 7 (3): 113–22. doi:10.1007/bf00270463. PMID 3671989.
 36. Yung S, Chan TM (2011). "Pathophysiology of the peritoneal membrane during peritoneal dialysis: the role of hyaluronan". *J. Biomed. Biotechnol.* 2011: 1–11. doi:10.1155/2011/180594. PMC 3238805. PMID 22203782.
 37. Tesar BM, Jiang D, Liang J, Palmer SM, Noble PW, Goldstein DR (2006). "The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists". *Am. J. Transplant.* 6 (11): 2622–2635. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x. PMID 17049055
 38. Stern, Robert; Kogan, Grigorij; Jedrzejak, Mark J.; Šoltés, Ladislav (1 November 2007). "The many ways to cleave hyaluronan". *Biotechnology Advances*. 25 (6): 537–557. doi:10.1016/j.biotechadv.2007.07.001. PMID 17716848.
 39. . Yeh Y, Yang Y, Yuan K. Importance of CD44 in the proliferation and mineralization of periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2014;49(6):827–835. doi: 10.1111/jre.12170
 40. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev MolCell Biol.* 2003;4(1):33–45. Epub 2003/ 01/04. PubMed PMID: 12511867.
 41. Hirano F, Hirano H, Hino E, *et al.* CD44 isoform expression in periodontal tissues: cell-type specific regulation of alternative splicing. *J Periodontal Res.* 1997;32(8):634–645. Epub 1997/12/31. PubMed PMID: 9409458
 42. Leonardi R, Loreto C, Caltabiano R, *et al.* Immunolocalization of CD44s in human teeth. *Acta Histochem.* 2006;108(6):425–429. Epub 2006/10/20. PubMed PMID: 17049369.
 43. . Hyaluronan-CD44 interactions mediate contractility and migration in periodontal ligament cells. Zeinab Al-Rekabia, Adriane M. Furab, Ilsa Juhlina, Alaa Yassinc, Tracy E. Popowicsd, and Nathan J. Sniadecki CELL ADHESION & MIGRATION 2019, VOL. 13, NO. 1, 139–151
 44. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30:159-64.
 45. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:1493-7
 46. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005;36:531-8.
 47. Claar M: Hyaluronic acid in oral implantology. *EDI Case Studies.* 2013; 4: 64-68.

48. Wang HL, Carroll MJ: Guided bone regeneration using bone grafts and collagen membranes. *Quintessence Int.* 2001; 32: 504-515.
49. Hitti RA, Kerns DG: Guided bone regeneration in the oral cavity: a review. *Open Pathol J.* 2011; 5: 33-45.
50. De Araújo Nobre M, Carvalho R, Malo P. Non surgical treatment of peri-implant pockets: an exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Hygiene* 2009;43:25-30
51. De Araújo Nobre M, Cintra N, Maló P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Int J Dent Hyg* 2007;5:87-94.
52. Prato GP, Rotundo R, Magnani C, Soranzo C, Muzzi L, Cairo F. An autologous cell hyaluronic acid graft technique for gingival augmentation: A case series. *J Periodontol* 2003;74:262-7.
53. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci* 2009;6:65-71.
54. K. Meyer and J. W. Palmer, "Te polysaccharide of the vitreous humor," *Journal of Biology and Chemistry*, vol. 107, pp. 629-634, 1934
55. Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervoe-Storm PM. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004;75:1114-8.
56. 1996 Jun;11(3):156-60. doi: 10.1111/j.1399-302x.1996.tb00351.x. Hyaluronan, a Possible Ligand Mediating Treponema Denticola Binding to Periodontal Tissue, /M Haapasalo 1, P Hannam, B C McBride, V J Uitto
57. Eick S, Renatus A, Heinicke M, et al. (2013) Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Periodontology* 84: 941-949
58. . Romeo U, Libotte F, Palaia G, et al. (2014) Oral soft tissue wound healing after laser surgery with or with-out a pool of amino acids and sodium hyaluronate: A randomized clinical study. *Photomedicine and Laser Surgery* 32: 10-16
59. Engström PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J Periodontol* 2001;72:1192-200
60. Andrew L Raines 1, Moonhae Sunwoo, Arthur A Gertzman, Kipling Thacker, Robert E Guldberg, Zvi Schwartz, Barbara D Boyan , 2011 Mar 1;96(3):575-83. doi: 10.1002/jbm.a.33012. Epub 2011 Jan 10
61. 2019 Feb;54(1):33-45. doi: 10.1111/jre.12602. Epub 2018 Sep 27. Activity of Two Hyaluronan Preparations on Primary Human Oral Fibroblasts /Maria B Asparuhova , Deniz Kiryak , Meizi Eliezer , Deyan Mihov , Anton Sculean
62. Published online 2017 Jan 16. doi: 10.1186/s12903-017-0341-1. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells /Masako Fujioka-Kobayashi,1,2 Heinz-Dieter Müller,3 Andrea Mueller,4 Adrian Lussi,3 Anton Sculean,5 Patrick R. Schmidlin,4 and Richard J. Miron
63. 2019 Apr;90(4):416-424. doi: 10.1002/JPER.18-0348. Epub 2018 Nov 20. Biomodification of Compromised Extraction Sockets Using Hyaluronic Acid and rhBMP-2: An Experimental Study in Dogs /Jung-Ju Kim 1, Heithem Ben Amara 1, Jung-Chul Park 2, Sungtae Kim 1, Tae-Il Kim 1, Yang-Jo Seol 1, Yong-Moo Lee 1, Young Ku 1, In-Chul Rhyu 1, Ki-Tae Koo
64. The application of hyaluronic acid in bone regeneration, Peisong Zhaia Xiaoxing Pengb Baoquan Lia Yiping Liua Hongchen Suna Xiangwei Li <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.169>
65. Braz. oral res. vol.32 São Paulo 2018 Epub Sep 13, 2018 Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: a randomized triple-blind clinical trial, Carlos Eduardo Pinto ALCÂNTARA, Maurício Augusto Aquino CASTRO, Mariana Saturnino de NORONHA, Paulo Antônio MARTINS-JUNIOR, Renato de Melo MENDES, Marcelo Vidigal CALIARI, Ricardo Alves MESQUITA, Anderson José FERREIRA
66. Kumar R, Srinivas M, Pai J, et al. (2014) Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage pro-cedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology* 18: 746-750
67. 2019 Jan-Feb; 23(1): 35-41. doi: 10.4103/jisp.jisp_332_18 Use of different concentrations of hyaluronic acid in interdental papillary deficiency treatment: A clinical study? /Shivani Singh and Kharidi Laxman Vandana
68. K. A. Misch, E. S. Yi, and D. P. Sarment, "Accuracy of cone beam computed tomography for periodontal defect measurements," *Journal of Periodontology*, vol. 77, no. 7, pp. 1261-1266, 2006. View at: Publisher Site | Google Scholar

69. Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Monroy-García A, Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM. Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin for Inducing Tissue Regeneration in Periodontitis: A Mini-Review. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 22;19(4):944. doi: 10.3390/ijms19040944. PMID: 29565801; PMCID: PMC5979585.
70. Hasan I, Heinemann F, Bourauel C. The relationship of bone resorption around dental implants to abutment design: a preliminary 1-year clinical study. *Int J Prosthodont.* 2011;24(5):457–9.].
71. Anushi, M.; Suresh, K. Periodontal bone regeneration in intrabony defects using osteoconductive bone graft versus combination of osteoconductive and osteostimulative bone graft: A comparative study. *Dent. Res. J.* 2015, 12, 25–30
72. Zhou, M.; Geng, Y.-M.; Li, S.-Y.; Yang, X.-B.; Che, Y.-J.; Pathak, J.L.; Wu, G. Nanocrystalline hydroxyapatite-based scaffold adsorbs and gives sustained release of osteoinductive growth factor and facilitates bone regeneration in mice ectopic model. *J. Nanomater.* 2019
73. Chen, M.; Xu, Y.; Zhang, T.; Ma, Y.; Liu, J.; Yuan, B.; Chen, X.; Zhou, P.; Zhao, X.; Pang, F. Mesenchymal stem cell sheets: A new cell-based strategy for bone repair and regeneration. *Biotechnol. Lett.* 2019, 41, 305–318
74. [Park CH, Kim KH, Lee YM, Seol YJ. Advanced Engineering Strategies for Periodontal Complex Regeneration. *Materials* (Basel). 2016 Jan 18;9(1):57. doi: 10.3390/ma9010057. PMID: 28787856; PMCID: PMC5456552
75. Kessiena L. Aya et al. ‘Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player.’ *Wound Rep Reg* 2014;22:579-593. *Dental Journal.* (2017) Vol.42:104]
76. Briguglio, F. et al. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: A randomized clinical trial. *Quintessence Int* 2013;44:231-240]
77. Pilloni A, Schmdlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. ‘Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial, *Clinical Oral Investigations*, 2019 <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2537-4>
78. Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, et al. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol.* 2002;17:747–53.
79. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol.* 2003;30:159–64.)
80. Lee and Spicer , 2000 Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease F.L. Mesa¹, J. Aneiros², A. Cabrera³, M. Bravo¹, T. Caballero², F. Revelles², R.G. del Moral² and F. O’Valle² ¹School of Dentistry, University of Granada ²Department of Pathology, School of Medicine, University of Granada, Spain and ³Andalusia School of Public Health, Spain
81. *Periodontol* 2018 Jan;89(1):36-45. doi: 10.1902/jop.2017.170105. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial Selin Yıldırım¹, Hafize Öztürk Özener¹, Başak Doğan¹, Bahar Kuru²
82. Larjava H, Heino J, Kähäri VM, Krusius T, Vuorio E. Characterization of one phenotype of human periodontal granulation-tissue fibroblasts. *J Dent Res.* 1989;68:20–5
83. Andrea Pilloni, MD, DDS, MS,* Susanna Annibali, MD, DDS,# Francesco Dominici, DDS,* Carlo Di Paolo, MD, DDS,§ Marco Papa, DDS,§ Maria Antonietta Cassini, DDS,* and Antonella Polimeni, MD, DDS§ Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study
84. Andrea Pilloni¹, Michele Paolantonio, Paulo M Camargo Root Coverage With a Coronally Positioned Flap Used in Combination With Enamel Matrix Derivative: 18-Month Clinical Evaluation *Journal of Periodontology* 77(12):2031-9 DOI:10.1902/jop.2006.050390
85. Luigi Guida¹, Marco Annunziata, Salvatore Belardo, Roberto Farina, Alessandro Scabbia, Leonardo Trombelli 2007 Feb;78(2):231-8. doi: 10.1902/jop.2007.060142 Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects
86. Yu-Kang Tu¹, Andrew Woolston, Clovis Mariano Faggion Jr 2010 Jan;37(1):59-79. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01499.x. Epub 2009 Do bone grafts or barrier membranes provide additional treatment effects for infrabony lesions treated with enamel matrix derivatives? A network meta-analysis of randomized-controlled trials
87. ¹, Seoyoon Chu¹, Heithem Ben Amara¹, Hyun-Young Song¹, Min-Jung Son¹, Jungwon Lee², Hae-Young Kim³, Ki-Tae Koo¹, In-Chul Rhyu¹ 2021 Nov;92(11):1564-1575. doi: 10.1002/JPER.20-

0832. Epub 2021 Feb 8.Effects of hyaluronic acid and deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen for ridge preservation in compromised extraction socketsJun-Beom Lee

ПРИЛОЗИ

КЛИНИЧКИ ПАРОДОНТОЛОШКИ КАРТОН

пародонтолошки картон број _____

датум, месец, година _____

име и презиме _____

возраст _____

пол _____

пушач/непушач _____

медицинска анамнеза/дијагностицирани

болести/болести _____

година на дијагностицирани системски

болести/терапија _____

дали претходно сте биле на пародонтолог? _____

колку пати на ден ги четкате забите? _____

дентален статус



Дентален плак 0 1 2 3

Забен камен 0 1 2 3

Гингиворагија 0 1 2 3

Рамфјорд 1 2 3 4 5 6

Луксација 0 1

Рецесија 0 1 2 3

Гингивална инфламација 0 1 2 3

Екстрахирани заби _____

Пломбирани _____

Вермилион

Бледо розева боја умерено розева боја силно изразена црвеникава боја

Кариозни заби _____

Присуство на фиксни/мобилни надоместоци _____

Останати забелешки на специјалистот

Предоперативни мерења

Постоперативни мерења

др. Симона Тошевска DDS.MSc.
Специјалист по пародонтологија

ИЗЈАВА ЗА СОГЛАСНОСТ

ЗА ОПРЕДЕЛЕНА СТОМАТОЛОШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА

1. Основни податоци на пациентот

- Име и презиме _____
- Датум и место на раѓање _____
- ЕМБ _____

2. Податоци за стоматолошката интервенција

Краток опис на интервенцијата {пополнува докторот}

Модифициран widmann.Botiss bovine bone, хијалуронска киселина

3. Изјава за согласност за определена стоматолошка интервенција од точка 3.

Јас _____ изјавувам под полна и чиста свест и разбирање за стоматолошката интервенција од точка 2, а врз основа на потполна информација за очекуваните позитивни резултати и можните компликации од интервенцијата, дадени од страна на здравствениот работник и без присила, дека се согласувам да ми се изврши определена стоматолошка интервенција од точка 2.

Пациент

Доктор

др. Симона Тошевска DDS.MSc.

специјалист по пародонтологија

датум _____

БИОГРАФИЈА ЗА АВТОРОТ

др. Тошевска Симона е родена на 29.11.1988 година во Скопје. По завршеното средно медицинско образование, отсек забни-техничари во 2007 година др. Симона образованието го продолжи на Високата Школа за Забни-техничари при Стоматолошкиот Факултет на Универзитетот “Св. Кирил и Методиј”-Скопје, каде што дипломира во 2011 година со темата “Телескоп системи во склоп на скелетирани парцијални протези”.

Само година дена подоцна во октомври 2008-та година, др. Тошевска Симона се запиша на Стоматолошкиот факултет при Европскиот Универзитет-Скопје каде што реши да си го продолжи образованието и да се стекне со титулата доктор по Стоматологија со одбранет дипломски труд со наслов “Мини импланти-средства за ретенција на долна тотална протеза” во 2013 година.

др. Симона Тошевска беше четири години демонстратор на Стоматолошкиот Факултет-Скопје на катедрата за претклиничка мобилна протетика, каде што го усовршуваше веќе стекнатиот степен на образование а истовремено со многу труд и посветеност си го реализираше патот кон замислената цел со запишувањето и на магистерски студии, со што се стекна со титула магистер на стоматолошки науки во 2015 година со тема “Промени на пародонтот кај лица заболени од хроничен автоимун хашимотов тиреоидитис”.

Но тука желбата за уште поголемо усовршување незаврши, па така во 2016 година др. Симона се запиша и на специјализација на катедрата за болести на устата и пародонтот, каде што во 2019 се стекна со титулата специјалист по пародонтологија.

Уште како студент, и по завршувањето на Стоматолошкиот факултет, др. Симона активно нејзиниот интерес го усмери кон стоматологијата во П.З.У. Д-р. Митко Франгов каде што беше и нејзиното прво вработување, чија помош од страна на докторот посебно го истакна интересот кон оралната хирургија како негов домен и и ги пренесе неговите вештини и знаењето што др. Симона ја натера да се стекнува со се поголем научен степен.

Нејзиниот интерес кон научната работа започна и како студент, каде што активно учествува на многубројни конгреси и семинари, посебно да напоменеме дека шест месечениот стручен престој на катедрата по пародонтологија на Хаџитепе Универзитетот во Анкара, Р.Турција и донесе уште поголема спремност и стручност. Сега целокупната стоматолошка стручност и посветеност кон пациентите ја насочува во својата ординација П.З.У. ПЕРИОДЕНТ. Со свои публицистички опус од доменот на стоматолошката проблематика овјавува неколку статии меѓу кои:

- **Toshevskа S.1, Janev E.2, Redjep E.3, Pandilova M.** ORAL AND PERIODONTAL CHANGES IN CANNABIS USERS / Macedonian Dental Review, 2018; 41 (4): 132-135

- **Toshevskа S., Pandilova M., Redjep E., Janev E., Mindova S., Gorgieva-Trpevski D., Angelovski B., Omerov E.** Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration Macedonian Dental Review 2020; 43 (3): 100-109.

- **Toshevska S.**, Pandilova M., Redjep E., Janev E., Mindova S., Angelovski B., **The effect of hyaluronic acid on periodontal attachment gain during GBR/ Macedonian Dental Review, 2022;**
- Б.Ангеловски, Павлевска М., **Тошевска С.**, Јовановска М., Проценка на знаењата, образовните искуства и ставовите на стоматолозите во Република Северна Македонија кон злоупотреба на децата/Vox Dentarii maj 2021
- Јанев Едвард, Величковски Борис, Петреска-Пеева Марија, Јосифов Даниел, **Тошевска Симона**/КОмбинација на b-tcp со prf во третманот на коскени дефекти/8Конгрес на стоматолозиод Македонија со меѓународно учество 2018
- Janev Edvard, Redzep E., Kanurkova L., **Toshevska S.**,/Compound odontoma in childhood population(case report)JMS2020;3 (1):73-78 UDC:616.314-006.03-053.2
- Janev E., Peeva-Petreska M., Janeva N., **Toshevska S.**,/One stage implants-a new standard treatment protocol in totally edentulous mandibule Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences Issn:0975-8585 March-April 2017RJPBCS 8(2) Page No:233(IF=0,35)
- Даниел Јосифов, Филип Конески, Едвард Јанев, Кристина Митиќ, **Симона Тошевска**/Хируршки третман на импактирани прекубројни централни инцизиви-приказ на случај/8Конгрес на стоматолозиод Македонија со меѓународно учество 2018
- Тошевска С.**, Јанев Е., Пандилова М., Јосифов Д., Миндова С., Регенеративен флап со коскен графт матрикс sticky bone/8Конгрес на стоматолозиод Македонија со меѓународно учество 2018
- Toshevska Simona**, Pandilova ,poster presentation session with title Periodontal diseases in patients with Hashimotos thyroiditis at the 11 international Sofia Dental Meetin 2018 Sofia, Bulgaria
- Mindova S., Stefanovska., Ristoska., Janev E., **Toshevska S.**/Application of electrocautery in the treatment of gingival enlargement(Case report)Second international congress for oral surgery and implantology 14 th Symposium od BDIZEDI Skopje 2020g
- Миндова С., Апостолова Г., **Тошевска С.**/Евалуација на нивоата на Ц реактивниот протеин кај пациенти со пародонтална и коронарна болест. 8ми Конгрес на стоматолозите од Македонија со меѓународно учество Охрид 2018

BIOGRAPHY ABOUT THE AUTHOR

dr. Tosevska Simona was born on November 29, 1988 in Skopje. After graduating from medical school, Department of Dental Technicians in 2007 Dr. Simona continued her education at Academy of Dental Technicians on Faculty of Dentistry University "St. Cyril and Methodius"-Skopje, where graduated in 2011 with the topic "Telescope systems within skeletal partial prostheses".

Only a year later in October 2008, Dr. Tosevska Simona enrolled at the Faculty of Dentistry at the European University-Skopje where she decided to continue her education and obtain the title of Doctor of Dentistry with a dissertation entitled "Mini implants-means for retention of lower total denture" in 2013.

dr. Simona Tosevska was a demonstrator for four years at the Faculty of Dentistry-Skopje at the Department of Preclinical Mobile Prosthetics, where she perfected the already acquired level of education and at the same time with a lot of effort and dedication realized her way to the imagined goal of enrolling in master studies. obtained the title of Master of Dental Sciences in 2015 with the topic "Periodontal changes in people with chronic autoimmune hashimoto thyroiditis".

But here the desire for even greater improvement did not end, so in 2016 dr. Simona also enrolled in the specialization of the Department of Oral and Periodontal Diseases, where in 2019 she acquired the title of specialist in periodontology.

As a student, and after graduating from the Faculty of Dentistry, Dr. Simona actively directed her interest in dentistry in P.Z.U. Dr. Mitko Frangov, where was her first employment, whose help by the doctor especially emphasized the interest in oral surgery as his domain and passed on his skills and knowledge that others. Simona made her gain a growing scientific degree.

Her interest in scientific work began as a student, where she actively participates in numerous congresses and seminars, especially to mention that the six-month professional stay at the Department of Periodontology at Hacettepe University in Ankara, Republic of Turkey brought her even greater readiness and expertise. Now he directs the entire dental expertise and commitment to the patients in his office P.Z.U. PERIODENT. With his journalistic opus in the field of dental issues, he publishes several articles:

- Toshevska S.1, Janev E.2, Redjep E.3, Pandilova M. ORAL AND PERIODONTAL CHANGES IN CANNABIS USERS / Macedonian Dental Review, 2018; 41 (4): 132-135
- Toshevska S., Pandilova M., Redjep E., Janev E., Mindova S., Gorgieva-Trpevski D., Angelovski B., Omerov E. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration Macedonian Dental Review 2020; 43 (3): 100-109.
- B. Angelovski, Pavlevska M., Tosevska S., Jovanovska M., Assessment of the knowledge, educational experiences and attitudes of dentists in the Republic of Northern Macedonia towards child abuse / Vox Dentarii maj 2021

- Janev Edward, Velichkovski Boris, Petreska-Peeva Marija, Josifov Daniel, Toshevska Simona / Combination of b-tcp with prf in the treatment of bone defects / 8th Congress of Dentists from Macedonia with international participation 2018

--Janev Edvard, Redzep E., Kanurkova L., Toshevska S., / Compound odontoma in childhood population (case report) JMS2020; 3 (1): 73-78 UDC: 616.314-006.03-053.2

-Janev E., Peeva-Petreska M., Janeva N., Toshevska S., / One stage implants-a new standard treatment protocol in totally edentulous mandibule Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences Issn: 0975-8585 March-April 2017RJPBCS 8 (2) Page No: 233 (IF = 0.35)

-Daniel Josifov, Filip Koneski, Edward Janev, Kristina Mitic, Simona Tosevska / Surgical treatment of impacted excessive central incisions-case report / 8th Congress of Dentists from Macedonia with international participation 2018

-Tosevska S., Janev E., Pandilova M., Josifov D., Mindova S., Regenerative flap with bone graft matrix sticky bone / 8Congress of dentists from Macedonia with international participation 2018

--Toshevska Simona, Pandilova, poster presentation session with title Periodontal diseases in patients with Hashimotos thyroiditis at the 11 international Sofia Dental Meetin 2018 Sofia, Bulgaria

-MindovaS., Stefanovska., Ristoska., Janev E., Toshevska S./Application of electrocautery in the treatment of gingival enlargement (Case report) Second international congress for oral surgery and implantology14 th Symposium od BDIZEDI Skopje 2020g

-Mindova S., Apostolova G., Toshevska S. / Evaluation of C-reactive protein levels in patients with periodontal and coronary heart disease. 8th Congress of Dentists from Macedonia with international participation Ohrid 2018