Koštana regeneracija u oralnoj kirurgiji

Fatović, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:971207

Rights / Prava: Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Antonia Fatović

KOŠTANA REGENERACIJA U ORALNOJ KIRURGIJI

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: dr. sc. Ana Kotarac Knežević, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Lektor hrvatskog jezika: Franka Periša, univ. bacc. philol. croat. et philol. angl.
Lektor engleskog jezika: Mirela Vuković, prof. engleskoga i njemačkoga jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži:

- 47 stranica
- 1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve evenutalne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Ani Kotarac Knežević na pomoći tijekom izrade ovog rada.
Hvala Marku i mojim prijateljima na ljubavi, podršci i razumijevanju.
Najveće hvala mojoj obitelji koja mi je omogućila da danas budem tu gdje jesam.

Koštana regeneracija u oralnoj kirurgiji

Sažetak

Kost posjeduje iznimnu regenerativnu sposobnost pa većina ozljeda cijeli bez nastanka ožiljkastog tkva. Međutim, različiti lokalni i sitemski uzroci mogu kompromitirati koštano cijeljenje i kao rezultat imati nastanak koštanih defekata. U takvim situacijama kirurškim metodama može se potaknuti koštana regeneracija.

Autogena i alogena kost, ksenogeni transplantati i aloplastični materijali samostalno ili u kombinaciji s membranama u tehnici vođene regeneracije kosti (engl. guided bone regeneration, GBR) materijali su koji se dugo godina koriste za obnovu koštanog tkiva.

Trombocitima obogaćena plazma (engl. platelet rich plasma, PRP), trombocitima obogaćen fibrin (engl. platelet rich fibrin, PRF) i plazma bogata faktorima rasta (engl. plasma rich in growth factors, PRGF) preparati su dobiveni centrifugiranjem krvi pacijenta i predstavljaju optimizirani krvni ugrušak. Upotrebom trombocitnih preparata može se pospješiti proces cijeljenja poticanjem neoangiogeneze, proliferacije fibroblasta, stvaranja kolagena, mitoze mezenhimalnih matičnih stanica i osteoblasta. Dok učinak PRP-a na koštanu regeneraciju još uvijek nije točno definiran, PRGF i PRF nalaze široku primjenu u oralnoj kirurgiji.

Od njihovog otkrića 1965. godine, koštani morfogenetski proteini (engl. bone morphogenetic proteins, BMP) privlače pažnju i predmet su brojnih istraživanja. Zbog pleotropne naravi ovih faktora rasta, osim izvrsnih rezultata u poticanju regeneracije koštanih defekta, njihova primjena nosi i određene rizike. Potraga za idealnim nosačem koji bi omogućio primjenu BMP-a u nižim koncentracijama još uvijek traje.

Ključne riječi: koštana regeneracija; GBR; trombocitni preparati; BMP

Bone regeneration in oral surgery

Summary

Bone possesses exceptional ability for regeneration so most injures heal without scar tissue. However, different local and systemic factors can compromise bone healing and result in bone defects. In those situations, surgical methods are used to promote bone regeneration.

Autogenous and allogenic bone, xenografts and alloplastic materials alone or in combination with membranes in guided bone regeneration technique (GBR) have been used for many years to restore bone tissue.

Platelet rich plasma (PRP), platelet rich fibrin (PRF) and plasma rich in growth factors (PRGF) are supplements obtained by centrifugation of the patient's blood, representing an optimized blood clot. The use of platelet concentrates can improve the healing process by stimulating neoangiogenesis, fibroblast proliferation, collagen formation, osteoblast and mesenchymal stem cell mitosis. While the effect of PRF on bone regeneration is still not precisely defined, PRGF and PRP are widely used in oral surgery.

Since they were discovered in 1965, bone morphogenetic proteins (BMP) have been attracting a lot of attention and were subjects of numerous studies. Due to their pleotropic nature, besides excellent results in inducing bone defects regeneration, their use carries certain risks. The search for an ideal carrier which would allow the use of BMP at lower concentrations is still ongoing.

Key words: bone regeneration; GBR; platelet concentrates; BMP

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. OSNOVE BIOLOGIJE KOSTI 4
2.1. Građa kosti 5
2.2. Oblikovanje i preoblikovanje kosti 6
2.3. Cijeljenje kosti nakon ekstrakcije zuba 7
3. ETIOLOGIJA I OBRASCI GUBITKA ALVEOLARNE KOSTI 8
4. NADOMJEŠTANJE KOSTI 10
4.1. Vrste koštano-nadomjesnih materijala 11
4.1.1. Autogeni transplantati 11
4.1.2. Alogeni transplanatati 13
4.1.3. Ksenogeni transplantati 15
4.1.4. Aloplastični materijali 16
5. VOĐENA REGENERACIJA KOSTI 18
5.1. Vrste membrana 20
5.1.1. Neresorptivne membrane 21
5.1.2. Resorptivne membrane 22
6. TROMBOCITNI PREPARATI 24
6.1. Priprema trombocitima obogaćene plazme 26
6.2. Priprema plazme bogate faktorima rasta 26
6.3. Priprema trombocitima obogaćenog fibrina 26
6.4. Usporedba trombocitnih preparata 27
6.5. Klinička primjena trombocitnih preparata 28
7. KOŠTANI MORFOGENETSKI PROTEINI 30
8. RASPRAVA 32
9. ZAKLJUČAK 37
10. LITERATURA 39

11. ŽIVOTOPIS 46

Popis skraćenica

GBR (engl. guided bone regeneration) – vođena regeneracija kosti

BMP (engl. bone morphogenetic proteins) – koštani morfogenetski proteini

IGF (engl. insulin-like growth factor) – faktor rasta sličan inzulinu

PDGF (engl. platelet derived growth factor) – trombocitni faktor rasta

FGF (engl. fibroblast growth factor) – fibroblastni faktor rasta

TGF-β (engl. transforming growth factor-β) – transformirajući faktor rasta-β

VEGF(engl. vascular endothelial growth factor) – vaskularni endotelni faktor rasta

PRP (engl. platelet rich plasma) – trombocitima obogaćena plazma

PRF (engl. platelet rich fibrin) – trombocitima obogaćen fibrin

PRGF (engl. plasma rich in growth factors) – plazma bogata faktorima rasta

OPG – osteoprotegerin

RANK (engl. receptor activator of nuclear factor κB) – receptor aktivator jezgrinog faktora κB

RANKL (engl. receptor activator of nuclear factor κB ligand) – receptor aktivator jezgrinog faktora κB ligand

M-CSF (engl. macrophage colony stimulating factor) – makrofagni faktor stimulacije kolonija

BMU (engl. bone multicellar unit) – koštana višestanična jedinica

FDBA (engl. freeze-dried bone allograft) – mineralizirani suho smrznuti koštani transplantat

DFDBA (engl. demineralized freeze-dried bone allograft) – demineralizirani suho smrznuti koštani transplantat

TCP – trikalcijev fosfat

HA – hidroksiapatit

PMMA – polimetilmetakrilat

PCL – poli-ε-kaprolakton

PLA – polilaktična kiselina

PGA – poliglikolična kiselina

PLGA – polilaktid-ko-glikolid

PD-EGF (engl. platelet derived epidermal growth factor) – epidermalni faktor rasta iz trombocita

PPP (engl. platelet poor plasma) – plazma siromašna trombocitima

NBR (engl. natural bone regeneration) – prirodna regeneracija kosti

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

1. UVOD

Regeneracija je proces koji dovodi do potpunog obnavljanja morfologije i funkcije ozlijeđenog tkiva. Ona se razlikuje od reparacije kod koje je tkivo nastalo procesom cijeljenja morfološki i funkcionalno različito od originalnog tkiva.

Koštano tkivo posjeduje iznimnu regenerativnu sposobnost pa većina ozljeda cijeli bez nastanka ožiljkastog tkiva, a novostvorena kost će biti gotovo istovjetna staroj.

Koštana regeneracija je precizno kontroliran proces koji uključuje procese resorpcije i apozicije kosti, a pod utjecajem je brojnih lokalnih i sistemskih faktora. Unatoč njenom velikom potencijalu, prirodna regeneracija ponekad ne uspijeva u potpunosti nadoknaditi originalni volumen kosti. Veliki defekti kosti nastali infekcijom, traumom, resekcijom tumora te sistemske bolesti koje smanjuju regenerativnu sposobnost koštanog tkiva zahtijevaju upotrebu različitih kirurških metoda. Također, gubitak zuba zbog izostanka stimulacije preko parodontnog ligamenta uzrokuje postupnu resorpciju alveolarnog grebena. Uznapredovala resorpcija predstavlja prepreku za adekvatnu implanto-protetsku terapiju. Regenerativnim tehnikama danas se nastoji očuvati postojeći ili obnoviti izgubljeni alveolarni greben.

Nadomještanje kosti različitim materijalima često je korištena metoda. Autologni koštani graft i dalje se smatra „zlatnim standardom“ jer jedini udružuje sva tri svojstva: osteogenezu, osteoindukciju i osteokondukciju. Međutim, potreba za dodatnim kirurškim zahvatom te ograničena dostupnost koštanog materijala, razlog su pribjegavanju drugim metodama (alograft, ksenograft, aloplastični materijali). Većina dosad razvijenih nadomjesnih materijala pokazuje zadovoljavajuće rezultate. Ipak, postoje određeni nedostatci i ograničenja kod svake metode i do sad niti jedan nadomjesni materijal nije pokazao bolja ili ista mehanička i biološka svojstva kao autologna kost. Upotrebom membrana u tehnici vođene regeneracije kosti (engl. guided bone regeneration, GBR) nastoji se potaknuti obnova defekta sprječavanjem urastanja epitelnog tkiva. Razvojem novih tehnika proučavanja i napredovanjem u staničnoj i molekularnoj biologiji omogućeno je bolje razumijevanje procesa cijeljenja na molekularnoj razini te su identificirane ključne regulatorne molekule.Veliki interes pobuđuju koštani morfogenetski proteini (engl. bone morphogenetic proteins, BMP) zbog svoje iznimne potentnosti, međutim u augmentaciji koštanih defekata koriste se i drugi faktori rasta. Tu ubrajamo: faktor rasta sličan inzulinu (engl. insulin like growth factor, IGF), trombocitni faktor rasta (engl. platelet derived growth factor, PDGF) i fibroblastni faktor rasta (engl. fibroblast growth factor, FGF), transformirajući faktor rasta-β (engl. transforming growth factor-β, TGF-β), vaskularni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) i brojne druge. Njihov se potencijal istražuje u preparatima trombocitima obogaćene plazme (engl. platelet rich plasma, PRP), trombocitima obogaćenog

fibrina (engl. platelet rich fibrin, PRF) i plazme bogate faktorima rasta (engl. plasma rich in growth factors, PRGF).

Svrha ovog diplomskog rada je opisati materijale i tehnike koje se primjenjuju za postizanje regeneracije koštanih defekata u oralnoj kirurgiji. S obzirom na opširnost navedenog područja naglasak će biti stavljen na svojstva koštanih nadomjesnih materijala, vođenu regeneraciju kosti, primjenu PFR-a, PRP-a, PRGF-a te koštanih morfogenetskih proteina.

2. OSNOVE BIOLOGIJE KOSTI

2.1.Građa kosti

Kost je mineralizirano potporno tkivo građeno od stanica i međustanične tvari. Koštano tkivo ima brojne funkcije: određuje veličinu i osnovni oblik tijela, pruža mu potporu i omogućuje kretanje (kosti djeluju kao poluge lokomotornog sustava), štiti unutarnje organe, rezervoar je kalcija i sudjeluje u njegovu metabolizmu, sadrži faktore rasta i krvotvorne organe (1,2).

Dva su oblika koštane tvari: spužvasta koštana tvar (spongioza) i kompaktna koštana tvar (korteks).

Različita morfologija određuje im specifična biomehanička svojstva i poziciju u pojedinoj kosti. Kompaktna koštana tvar prekriva površinu svih kostiju. Čini 80 % skeleta, solidne je građe, otpornija na savijanje i torziju. Koštano tkivo oblikuje lamele, a između njih se nalaze koštani kanali – Haversovi kanali koji idu paralelno s osovinom kosti te poprečni, Volkmanovi kanali. Kanali sadrže krvne žile i živčana vlakna. U središnjem dijelu nalazi se spongioza, mekša, elastičnija koštana tvar. Koštano tkivo spužvaste tvari oblikuje koštane gredice, a prostore između njih ispunjava koštana srž.

Koštano tkivo sadrži nekoliko različitih tipova stanica: osteoblaste, osteocite, pokrovne stanice i osteoklaste. Osteoblasti, osteociti i pokrovne stanice su mezenhimalnog podrijetla dok su osteoklasti podrijetla monocitno-makrofagne stanične loze (1).

Osteoblasti su odgovorni za stvaranje kosti. Sintetiziraju sastojke organskog koštanog matriksa i kontroliraju njegovu mineralizaciju. Diferencijacija i razvoj osteoblasta iz osteoprogenitorskih stanica pod utjecajem je koštanih morfogenetskih proteina (BMP) i ostalih čimbenika rasta poput čimbenika rasta sličnog inzulinu (IGF), trombocitnog čimbenika rasta (PDGF) i fibroblastnog čimbenika rasta (FGF) (3). Osteoblasti su locirani na površini koštane gredice, a citoplazmatskim izdancima prodiru u novostvoreni osteoid i dodiruju citoplazmatske izdanke osteocita u koštanim šupljinama. Osteociti su najbrojnije stanice koštanog tkiva. Zvjezdolika su oblika, zarobljene unutar mineraliziranog koštanog matriksa. Terminalno su diferencirane, a nastaju ukopavanjem osteoblasta u koštani matriks koji su odložili. Pritom dolazi do smanjenja njihove aktivnosti i broja staničnih organela. Osteociti su citoplazmatskim izdancima povezani s osteogenim stanicama periosta i endotela, osteoblastima i osteoklastima. Ovakav raspored osnova je mehanoreceptorske funkcije osteocita, a uz to im omogućava sudjelovanje u regulaciji homeostaze krv-kalcij (1,4).

Pokrovne stanice izdužene su stanice koje pokrivaju površinu koštanog tkiva, ali ne pokazuju aktivnost sintetiziranja (3).

Osteoklasti su multinuklearne stanice (5-12 jezgara) čija je funkcija razgradnja koštanog tkiva. Diferencijaciju osteoklasta reguliraju osteoprotegerin (OPG), receptor aktivator jezgrinog čimbenika κB (RANK), receptor aktivator jezgrinog čimbenika κB ligand (RANKL) i makrofagni čimbenik stimulacije kolonija (M-CSF). Diferencijacija i resorpcijska aktivnost osteoklasta ovisi o aktivnosti osteoblasta i osteocita. Osteoblasti stvaraju RANKL koji se veže na RANK na membrani preosteoklasta što dovodi do njihove pretvorbe u osteoklaste. Uz to, osteoblasti stvaraju i OPG, a njegova je funkcija sprječavanje interakcije između RANK-a i RANKL-a. Osteociti utječu na diferencijaciju osteoklasta preko estrogena i transformirajućeg faktora rasta β (TGF-β) .

Međustanična tvar koštanog tkiva sastoji se od organskog (30 – 40 %), anorganskog (60 – 70 %) dijela i vode. Anorganski dio pretežno čini kalcijev fosfat u obliku kristala hidroksiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Preostali dio su karbonatne, kloridne, fluoridne i citratne soli magnezija, natrija i drugih metala. Organski dio čini kolagen (većinom tip I), proteoglikani, glikoproteini, elastin, mikrofibrilarni proteini i male peptidne signalne molekule (faktori rasta i diferencijacije poput BMP-a) (1,4).

2.2.Oblikovanje i preoblikovanje kosti

Kost nastaje procesom koji se naziva osteogeneza. Ona podrazumijeva dva procesa: proces izgradnje (apozicija) i proces razgradnje (resorpcija) koštanog tkiva. Djeluju istovremeno i uravnoteženo u smjeru stvaranja i održavanja homeostaze koštanog tkiva u skladu s funkcionalnim zahtjevima. Tijekom embrionalnog razdoblja dominira proces izgradnje te dolazi do povećanja mase koštanog tkiva (1).

Koštano oblikovanje (engl. bone modeling) proces je kojim kost mijenja oblik pod utjecajem vanjskih sila i fizioloških promjena. Pritom resorpcija i apozicija kosti nisu usko povezane. Fiziološko oblikovanje kosti pristuno je u embrionalnom razdoblju te postnatalno do 30. godine života (1,2).

Koštano preoblikovanje (engl. bone remodeling) je proces pri kojem su izgradnja i razgradnja kosti prisutne u istom intenzitetu i na istim dijelovima kosti. Pri tome ne dolazi do promjene mase kosti već se postojeća masa preslaguje u svrhu prilagodbe kosti biomehaničkim odnosima tijekom života. Resorbira se stara i stvara nova kost kako bi se spriječila akumulacija mikrooštećenja. Remodelacija započinje prije rođenja i traje do smrti.

Remodelacijski ciklus sastoji se od 4 faze: aktivacije, resorpcije, obrata i apozicije. Osteoblasti i osteoklasti pritom usko surađuju u tzv. *koštanim višestaničnim jedinicama*

(engl. bone multicellar unit, BMU). U kortikalnoj kosti BMU oblikuje cilindrični kanal koji postupno prolazi kroz kost. Prednji dio BMU jedinice čine osteoklasti koji kopaju tunel kroz kost, a slijede ih osteoblasti koji će ga ispuniti novosintetiziranim koštanim matriksom.
Remodelacija teče brže u spužvastoj kosti zbog većeg omjera površine i volumena. Godišnje se pregradi oko 25 % spužvaste i oko 3 % kompaktne koštane tvari (1–4).
Remodelacija kosti pod utjecajem je sistemnih i lokalnih faktora. Sistemni faktori uključuju hormone, i to: paratiroidni hormon, kalcitriol, kalcitonin, estrogen, androgene hormone, tiroidne hormone, glukokortikoide. Od lokalnih regulatornih faktora najvažniju ulogu ima ranije spomenuti sistem OPG/RANK/RANKL (4).

2.3.Cijeljenje kosti nakon ekstrakcije zuba

Cijeljenje rane odvija se kroz četiri faze. U prvoj fazi, prazna se alveola ispuni krvlju te nastaje krvni ugrušak. Upalne stanice (neutrofili, makrofagi) migriraju u ugrušak i započinju drugu fazu, čišćenje rane. Treća faza, stvaranje tkiva, obilježena je migracijom vaskularnog tkiva i mezenhimalnih stanica u koagulum, nastajanjem granulacijskog, privremenog vezivnog i naposljetku, koštanog tkiva. Prva vrsta koštanog tkiva koja nastaje je vlaknasta kost. Nju karakterizira brzo odlaganje duž krvnih žila, slabo organizirani matriks, velik broj osteoblasta, slaba otpornost na opterećenje. Ona će se u završnoj fazi modeliranja i remodeliranja zamijeniti zrelom, lamelarnom kosti. Dva mjeseca nakon ekstrakcije stvaranje kosti u alveoli je završeno. Potpuno očuvanje i restitucija originalnog volumena grebena bila bi idealna, ali je vrlo rijetko ostvariva. Bez daljnjeg tretmana resorpcija alveolarne kosti je neizbježna (3).

3. ETIOLOGIJA I OBRASCI GUBITKA ALVEOLARNE KOSTI

Alveolarni greben nastaje tijekom razvoja zuba, a nakon ekstrakcije dolazi do njegove postupne resorpcije (5). Visinu i gustoću alveolarne kosti normalno održava ravnoteža između resorpcije i izgradnje koja je pod kontrolom lokalnih i sistemskih faktora. Kada resorpcija nadmaši izgradnju, dolazi do gubitka visine i gustoće kosti (6).

Koštani defekti čeljusti mogu nastati kao posljedica ekstrakcije zuba, traume, parodontne bolesti, cista i tumora čeljusti, nekroze čeljusti izazvane lijekovima ili zračenjem, mogu biti kongenitalni ili uzrokovani sistemskim oboljenjima (npr. hiperparatiroidizam, leukemija, histiocitoza, osteoporoza).

Gubitak jednog ili više zuba rezultira smanjenjem koštanog volumena. Alveolarni greben mijenja oblik u vertikalnoj i horizontalnoj dimenziji prateći uglavom određeni obrazac. Obrazac gubitka kosti razlikuje se na pojedinim dijelovima mandibule i maksile. Prednji dijelovi mandibule pokazuju vertikalni i horizontalni gubitak kosti, dok je u stražnjim dijelovima obrazac uglavnom vertikalan. Gubitak kosti u maksili je vertikalan i horizontalan (7). Prosječni vertikalni gubitak kosti iznosi 1.5 – 2 mm, a horizontalni 40 – 50 % kroz 6 – 12 mjeseci cijeljenja. Najveći dio dimenzionalnih promjena događa se u prvih 3 mjeseca od ekstrakcije (8).

Kao posljedica parodontne bolesti nastaju različiti oblici koštanih deformiteta. Najčešći oblik gubitka kosti u parodontnoj bolesti je horizontalni, visina kosti je reducirana, ali kost je i dalje paralelna s caklinsko-cementnim spojištem. Vertikalni koštani defekti dijele se s obzirom na broj koštanih zidova na jednozidne, dvozidne i trozidne koštane džepove. Broj zidova se može mijenjati idući prema apikalno, gdje obično postoji više zidova nego u okluzalnom dijelu. Takav defekt nazivamo kombiniranim. Koštani krater defekt je koji okružuje zub. Dehiscijencije i fenestracije oblik su gubitka kosti na koronalnim dijelovima korijena. Ako je gubitak potpun, govorimo o dehiscijenciji, a ako u najkoronalnijem dijelu kost postoji, o fenestraciji. U tim je djelovima korijen ogoljen od kosti, prekriven samo gingivom i parodontnim ligamentom (3, 9).

4. NADOMJEŠTANJE KOSTI

Koštano tkivo pokazuje veliki regenerativni potencijal. Međutim, ponekad koštani defekt ne uspijeva u potpunosti zacijeliti koštanim tkivom. Upotrebom materijala za nadomještanje kosti nastoji se, u ti slučajevima, potaknuti cijeljenje.

Biološki mehanizmi koji daju osnovu za nadomještanje:

- Osteogeneza

  Uključuje transplantaciju živih osteobasta i prekurskorskih stanica u defekt zajedno s materijalom za presađivanje.

- Osteokondukcija

  Neživi materijal služi kao nosač za urastanje prekursorskih osteoblasta u defekt.

- Osteoindukcija

  Transplantirani materijal potiče diferencijaciju lokalnih stanica vezivnog tkiva u stanice koje će stvoriti kost (3).

4.1.Vrste koštano-nadomjesnih materijala

4.1.1.Autogeni transplantati

Riječ je o transplantatima koji se prenose s jednog na drugo mjesto unutar iste jedinke. Tu ubrajamo kortikalnu, spužvastu kost i njihovu kombinaciju. Autogena kost se smatra „zlatnim standardom“ među transplantatima jer ujedinjuje osteogena, osteoinduktivna i osteokonduktivna svojstva. Osteogena svojstva autogene kosti omogućuju osteogene prekursorske stanice i osteoblasti. Međutim, osteogeni potencijal autogene kosti razlikuje se između pojedinaca. Smatra se da na to utječu genetski faktori kao i dob donora. Nadalje, osteogeni potencijal autografta mijenja i tehnika prikupljanja i implantacije. Osteoinduktivna svojstva uvjetovana su prisutnošću faktora rasta (BMP, FGF, VEGF, PDGF, IGF-I) koji utječu na migraciju i diferencijaciju stanica. Osteokonduktivna svojstva proizlaze iz trodimenzionalne strukture transplantata i određuju brzinu osteointegracije.

Ovisno o vrsti upotrebljenog koštanog tkiva, transplantat pokazuje različita svojstva. Spužvasta kost zbog svoje trabekularne građe ima veću površinu, omogućava lakšu revaskularizaciju i inkorporaciju. Posjeduje veći broj pluripotentnih stanica i faktora rasta, ali slabiju primarnu mehaničku stabilnost. Zbog guste strukture i manje kontaktne površine, kortikalni se transplantat sporije revaskularizira. Osteoklasti moraju najprije resorbirati površinski dio kako bi omogućili ulazak krvnih žila (10).

Kost može biti prikupljena sa intraoralnih i ekstraoralnih mjesta. Optimalno donorsko mjesto ovisi o volumenu i vrsti regenerirane kosti potrebne u određenom slučaju.

Sa ekstraoralnih donorskih mjesta može se dobiti puno veća količina kosti pa se takvom zahvatu pristupa kod većih defekata čeljusti. Tada se transplantat obično uzima s ilijačne kosti, tibije, fibule i klavarije lubanje. Stražnji ilijačni greben omogućava najveći volumen kosti (do 140 mL), prednji ilijačni greben do 70 mL, a plato tibije 20 – 40 mL (8).

Kost kalvarije lubanje je izrazito mineralizirana i velike gustoće što je čini veoma otpornom na resorpciju. Uzima se s parijetalne kosti u bloku debljine 4 – 5 mm. Potencijalne komplikacije su fraktura lubanje, intrakranijalna penetracija instrumenta i intrakranijalno krvarenje. Greben ilijačne kosti građen je od kortikospongiozne kosti i zbog velikog volumena raspoložive kosti često služi kao donorsko mjesto. S tibije se uzima samo spongioza koja se koristi isključivo u granuliranom obliku (11).

Zahvati koji uključuju uzimanje kosti s ekstraoralnih donorskih mjesta kompliciraniji su, provode se u bolničkim uvjetima, zahtijevaju pristunost anesteziologa te postoperativnu hospitalizaciju.

Za nadoknadu lokaliziranih defekata alveolarne kosti daje se prednost intraoralnim donorskim mjestima zbog manje udaljenosti između donorskog mjesta i ležišta transplantata, povoljnijeg kirurškog pristupa, smanjenog morbiditeta povezanog s donorskim mjestom kao i smanjene cijene postupka (12).

Intraoralna donorska mjesta su simfiza i ramus mandibule, tuber maksile, egzostoze i zarastajuće postekstrakcijske rane. Ovisno o području, volumen dobivene kost s intraoralnih donorskih mjesta iznosi do 10 mL (8).

Kost se intraoralno najčešće uzima sa simfize i ramusa. Tuber se kao donorsko mjesto izbjegava zbog težeg pristupa i lošije kvalitete kosti za augmentaciju.

Koštani blok uzet sa simfize može se koristiti za augmentaciju do 6 mm u horizontalnoj i vertikalnoj dimenziji. Koštani graft je građen od spužvaste i kortikalne kosti i debljine je 3 – 11 mm što omogućava dovoljni volumen kosti, ali je povezan s većim morbiditetom donorskog mjesta (postoperativne parestezije).

Graft uzet s ramusa čini samo kortikalna kost debljine 2 – 4.5 mm, a koristi se za augmentaciju dimenzija 3 – 4 mm u horizontalnom i vertikalnom smjeru (12).

Postoperativni morbiditet povezan s donorskim mjestom uglavnom se odnosi na neuralne smetnje vezane za donji alveolarni živac. Postotak neuralnih smetnji prilikom uzimanja kosti sa simfize iznosi 10 – 50 %, u usporedbi s 0 – 5 % smetnji nakon uzimanja kosti s ramusa, zbog čega mu se i sve više daje prednost (13).

Komad kosti uzet s donorskog mjesta može se koristiti kao blok augmentat, strugotine (*chips*) ili se može samljeti posebnim instrumentima (koštani mlinci i drobilice). Za prikupljanje kosti koriste se različiti instrumenti: brzo i sporo rotirajuća svrdla, dlijeta, trepani, piezotomi, koštani filtri za hvatanje komadića kosti (8, 9, 11).

Različiti instrumenti daju različitu veličinu čestica: koštanu kašu čine čestice veličine 210 × 105 μm, svrdlima se dobiju čestice veličine 300 – 500 μm, dok se dlijetima dobivaju najveće čestice (1559 – 783 μm).

Unatoč brojnim ranije navedenim prednostima autogenih transplantata, postoje i određeni nedostatci:

- postojanje drugog kirurškog mjesta i potencijalni morbiditet povezan s istim
- moguća resorpcija korijena i ankiloza uzrokovana ilijačnim koštanim transplantatom
- poteškoće s prikupljanjem dovoljne količine materijala (posebice s intraoralnih donorskih mjesta) (8).

4.1.2. Alogeni transplantati

Alogeni transplantat predstavlja tkivo prenešeno između genetski nejednakih pripadnika iste vrste. Tako se izbjegava dodatna kirurška intervencija na pacijentu, smanjuje trajanje kirurškog zahvata, gubitak krvi, morbiditet domaćina, a uvjetno je dostupna neograničena količina transplantata. Ipak, alograft nema osteogeni potencijal, a regeneracija kosti obično traje dulje sa slabijim konačnim rezultatom u odnosu na autograft. Brigu pobuđuje mogućnost prijenosa bolesti i antigenost samog transplanata. Međutim, uz temeljitu provjeru donora i obradu materijala rizik je izuzetno nizak, čak niži od rizika prilikom transfuzije krvi. Rizik od HIV infekcije procjenjuje se na 1 na 1.6 milijuna, u usporedbi s rizikom prilikom transfuzije koji iznosi 1 na 450 000 (8,14).

Tkivo se u bankama tkiva obrađuje kemijski (kombinacijom peroctene kiseline i etanola, etilenovim oksidom), termički i zračenjem (dozama od 15 do 25 kGy). Ove tehnike se mogu koristiti pojedinačno ili u kombinaciji. Antigenost alogenih transplantata predmet je brojnih istraživanja. Postoje histološki dokazi prisutnosti donorskih osteocita, hondrocita i fibroblasta u suho smrznutim preparatima kosti, a nedavno su otkriveni MHC proteini klase I i II. Unatoč tome što augmentacija svježe smrznute kosti nije utjecala na broj stanica u perifernoj krvi ni na upalne citokine, mogućnost stanično posredovanog imunološkog odgovora na autologni

graft ne može se zanemariti. U svrhu proizvodnje klinički što sigurnijeg transplanata, antigenost mora biti svedena na što manju mjeru (15).

Dostupne vrste alogenih transplantata su: svježa i smrznuta kost, mineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (engl. freeze-dried bone allograft, FDBA) i demineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (engl. demineralized freeze-dried bone allograft, DFDBA).

Kao i autogeni transplantati, mogu biti građeni od spužvaste, kortikalne kosti i njihove kombinacije. Dolaze u obliku praha, granula, *chipsa*, blokova i individualiziranih transplantata, a uzimaju se s preminulih ili živih donora (16, 17).

Svježa i smrznuta kost imaju najveći osteoinduktivni i osteokonduktivni potencijal, ali se rijetko koriste zbog povećanog rizika od imunološke reakcije i prijenosa bolesti.

Suho smrznuti preparati proizvode se postupkom liofilizacije koji uključuje: stavljanje preparata u antibiotsku otopinu na temperaturi od 4º kroz 1 sat (postupak se ponavlja dva puta), materijal se zatim čuva na temperaturi od -70º kako bi na kraju sadržavao samo 5 % vode. Tijekom ovog postupka nastaju pukotine uzduž kolagenih vlakana koje dovode do smanjenja mehaničkih svojstava preparata. Kako bi se učinak fraktura umanjio, savjetuje se preparate prije upotrebe rehidrirati. Demineralizacija se postiže stavljanjem preparata u otopinu klorovodične kiseline. Da bi se dobila osteoinduktivna svojstva, 40 % mineralnog sadržaja mora biti uklonjeno, ali ako masa kalcija iznosi manje od 2 % osteoinduktivna svojstva se gube (16).

Mineralizirani preparat ima samo osteokonduktivna svojstva s obzirom da su faktori rasta zarobljeni koštanim mineralima pa se inkorporacija s tkivom događa po principu kalupa u koji urasta kost. Demineralizacijom se izlaže kolagena struktura i faktori rasta poput BMP-a zbog čega DFDBA posjeduje osteoinduktivni potencijal. On ovisi o količini srži u transplantatu kao i o dobi donora (transplantat dobiven od mlađih donora ima jači osteoinduktivni potencijal), a koncentracija BMP-a u DFDBA razlikuje se između različitih tkivnih banaka (18).

DFDBA posjeduje osteoinduktivna i osteokonduktivma svojstva, ali slabija mehanička svojstva, pa se preporuča koristiti ga samo u strukturno stabilnim defektima, a najčešće se koristi kao *graft ekspander*. Nedostatak je njegova slaba viskoznost pa se dio materijala pomakne nakon stavljanja u defekt i ne sudjeluje u regeneraciji kosti. Kako bi se olakšalo rukovanje ovim materijalom, dodaju mu se pomoćna sredstva. Popularno sredstvo je *poloxamer 407*, kopolimer koji povećava viskoznost pri zagrijavanju na tjelesnu temperaturu. Još jedna prednost korištenja pomoćnih sredstava je sporo otpuštanje aktivnih tvari poput BMP-a (16).

Veličina čestica utječe na uspjeh transplanata u stvaranju nove kosti. Prednost se daje manjim česticama budući da imaju veću dodirnu površinu i prostori među njima su idealni za urastanje krvnih žila. Ipak, ne smiju biti premale jer će biti prebrzo resorbirane. Velike čestice mogu ometati revaskularizaciju i uzrokovati sekvestraciju transplantata. Čestice veličine 100 – 400 µm smatraju se najpovoljnijima (8).

U usporedbi s autograftom, inkorporacija alografta je slabija s većim postotkom resorpcije unutar prvih 6 do 8 mjeseci. Komplikacije povezane s autolognim transplantatima su: infekcija, komplikacije vezane za meka tkiva, ekspozicija transplantata (15).

4.1.3. Ksenogeni transplantati

Ksenotransplantat je nadomjestak uzet od davatelja druge vrste. Ovi materijali su inertni osteokonduktivni materijali koji služe kao kalup za stvaranje nove kosti. Sporo se resorbiraju, imaju mikro i makro pore koje stabiliziraju ugrušak i potiču odlaganje nove kosti unutar strukture transplantata. Kao ksenotransplantati koriste se preparati govođe, konjske i svinjske kosti te koraljni skelet (19).

Najčešće korišteni preparat je Bio-Oss (Geistlich), deproteinizirani preparat govođe kosti. Sav organski materijal uklonjen je stupnjevitim zagrijavanjem do 300º nakon čega slijedi kemijski tretman (NaOH) (14). Takvim se postupkom dobiva materijal kristalne strukture koja gotovo u potpunosti odgovara strukturi ljudske spužvaste kosti. Veličina čestica iznosi od 0.25 do 2 mm. Pore čine 75 % volumena ovog materijala što mu uvelike povećava površinu i pozitivno djeluje na osteokonduktivna svojstva, ali negativno na početnu stabilnost materijala. Za sada nije poznato da li se ovaj nadomjestak u potpunosti resorbira (16).

Slijedeći popularni koštani nadomjestak je koraljni skelet. Koralj, koji se sastoji najvećim dijelom od kalcijevog karbonata, obradi se tako da mu se ukloni organski dio, a zatim se izloži visokom tlaku i temperaturi u prisutstvu vodene otopine fosfata. Na taj se način kalcij-karbonatni skelet u potpunosti zamijeni kalcij-fosfatnim.

Kao ksenotransplantati mogu se koristiti: kitozan, crvene alge i rizom paparatnjače *Drynaria fortunei (gu-sui-bu)*.

Kitozan je prirodno vlakno dobiveno iz hitina, polisaharida koji se nalazi u kosturima školjkaša (16). Hitin i njegovi derivati intenzivno se koriste zbog njihove biokompatibilnosti, razgradivosti i antibakterijskog djelovanja. Kitozan se proizvodi u obliku poroznih kalupa i hidrogela (20). Pokazuje sposobnost stimuliranja mezenhimalnih stanica na diferencijaciju u

osteoblaste. U kombinaciji s hidroksiapatitom povećava osteokonduktivni potencijal transplantata.

Crvene alge služe kao izvor hidroksiapatita koji se zatim unosi u koštane defekte.

Rizom papratnjače *Drynaria fortunei* ima osteoinduktivna svojstva i stimulira aktivnost alkalne fosfataze te djeluje pozitivno na kalcifikaciju (16).

Ksenotransplantati su slični autogenoj kosti po osteokonduktivnom potencijalu i relativno niskoj cijeni. Uz to, ne produžuju vrijeme cijeljenja i eliminiraju potrebu za drugim kirurškim mjestom. Materijal je lako dostupan, a nabava ne uključuje banke tkiva. Međutim, i tu se pojavljuje rizik od izazivanja imunološke reakcije i prijenosa bolesti. Još jedan nedostatak je nedovoljna visina i širina transplantata za popunjavanje velikih defekata, a njihov oblik nije uvijek pogodan za modelaciju i adaptaciju (19).

4.1.4. Aloplastični materijali

To su sintetski, anorganski, inertni materijali koji djeluju osteokonduktivno. Idealan aloplastični nadomjestak trebao bi biti biokompatibilan, poticati rast nove kosti i biti podložan remodelaciji. Uz to trebao bi imati sličnu tvrdoću, modul elastičnosti i tlačnu snagu kao kost. Danas na tržištu postoje različiti sintetski materijali: bioaktivna stakla, stakleni ionomeri, aluminijev oksid, kalcijev sulfat, kalcijevi fosfati, α- i β-trikalcijev fosfat (TCP), sintetski hidroksiapatit (HA) i polimeri (16).

Građa ovih materijala temelji se na oponašanju osobina prirodne kosti i služi kao trodimenzionalni kalup za urastanje stanica i formiranje nove kosti (21).

Bioaktivna stakla neporozan su materijal koji se sastoji od silicijeva dioksida (SiO_2), kalcijeva oksida (CaO), fosforovog pentoksida (P_2O_5) i natrijevog oksida (Na_2O). Mijenjanjem koncentracija pojedinih spojeva, dobiva se staklo različitih karakteristika (resorptivno, neresorptivno). Ovi materijali pokazuju značajno veću čvrstoću u usporedbi s kalcijevim fosfatom. U kontaktu s koštanim tkivom stvaraju snažnu vezu preko kristala hidroksiapatita (16). Izloženo tkivnim tekućinama, staklo na površini stvara dvostruki sloj silicijskog gela i kalcijeva fosfata. Ovaj sloj potiče adsorpciju i koncentraciju proteina koje osteoblasti rabe za produkciju izvanstaničnog koštanog matriksa, a koji bi teoretski mogao potaknuti stvaranje nove kosti (3).

Stakleni ionomeri porozni su što dovodi do urastanja kosti u njihovu strukturu, ali se ne resorbiraju. Postoji mogućnost impregnacije staklenih ionomera s antibioticima kako bi se postiglo njihovo sporo otpuštanje. Koriste se za ispunjavanje defekata u lubanji, ali treba biti

oprezan, kako ne bi došli u kontakt s cerebrospinalnom tekućinom jer su aluminijevi ioni i poliakrilna kiselina iz nevezanog cementa neurotoksični. Nakon 24 sata posjeduju model elastičnosti i tlačnu snagu sličnu kortikalnoj kosti (16, 22).

Aluminijev oksid, inače sastojak brojnih bioaktivnih materijala, može se koristiti i samostalno kao *graft ekspander*.

Kalcijev sulfat, poznat i kao pariški gips, koristi se više od stoljeća. Ključna svojstva ovog materijala su biokompatibilnost, brza resorpcija (1 do 2 tjedna) i sposobnost stimuliranja osteogeneze. Djeluje osteokonduktivno, omogućavajući urastanje krvnih žila, vezivnog i koštanog tkiva. U prošlosti je prebrza resorpcija materijala za posljedicu imala stvaranje vezivnog tkiva, a ne kosti, međutim tehnologijom toplinske obrade dobiven je materijal koji ima sporiju resorpciju pa se zamjenjuje koštanim tkivom (21).

Preparati kalcijeva fosfata imaju izvrsnu biokompatibilnost i ne izazivaju upalu ni reakciju stranog tijela. Dolaze u obliku hidroksiapatita, trikalcijevog fosfata i njihove kombinacije.

Primijenjeni u koštani defekt stimuliraju sintezu osteoida na površini materijala. Osteoid postupno mineralizira, a novostvorena kost se počinje remodelirati. Trikalcijev fosfat se resorbira kako kost urasta, dok se hidroksiapatit resorbira sporije. Negativno svojstvo ovih materijala je njihova krhkost pa nisu pogodni za upotrebu na mjestima koja su pod velikim opterećenjem. Da bi se ti nedostatci korigirali, HA i TCP kombiniraju se međusobno, ali i s različitim polimerima i metalima (aluminij, titan, ugljik). Dolaze na tržište u obliku granula ili blokova različite poroznosti. Materijali veće poroznosti i manje gustoće imaju veću površinu za vaskularizaciju i urastanje nove kosti, ali se i brže resorbiraju (20–23).

Prva uspješna klinička primjena polimera datira iz 60-ih godina prošlog stoljeća kada je Sir John Charnley upotrijebio polimetil metakrilat (PMMA) u operaciji kuka (24). Prednost sintetičkih polimera je mogućnost proizvodnje u velikim količinama i različitim oblicima te s točno određenim svojstvima. Mogu biti razgradivi i nerazgradivi te bioaktivni i bioinertni.

Poliesteri poli-ε-kaprolakton (PCL), polilaktična (PLA), poliglikolična kiselina (PGA) i njihov kopolimer polilaktid-ko-glikolid (PLGA) najčešće su korišteni zbog mehaničke stabilnosti, biokompatibilnosti i resorptivnosti. Ipak, zbog slabe osteokonduktivnosti i neodgovarajućih mehaničkih svojstava koriste se većinom u kombinaciji s drugim nadomjesnim materijalima (biostaklo, keramika, kolagen, kitozan) (23,24).

Nedavno je razvijen preparat koji sadrži kombinaciju kolagena i sintetskog polimera (PCL). On udružuje pozitivna svojstva kolagena (biomimikrija, injektabilnost) sa mehaničkom stabilnošću polilaktične kiseline. Istraživanja su pokazala da materijal stimulira proliferaciju osteoblasta i sintezu mineraliziranog matriksa (17).

5. VOĐENA REGENERACIJA KOSTI

Vođena regeneracija kosti kirurški je postupak koji podrazumijeva upotrebu membrana sa ili bez koštanih nadomjesnih materijala. Koncept se koristi od sredine 50-ih godina prošlog stoljeća. Inicijalna pretpostavka bila je da različite stanice različitom brzinom migriraju u ranu tijekom cijeljenja te da mehanička barijera može spriječiti invaziju nepoželjnih stanica (epitelne stanice, fibroblasti) koje inhibiraju stvaranje kosti. Membrana dakle, služi kao barijera koja štiti krvni ugrušak i odvaja defekt od okolnog vezivnog tkiva te omogućava osteogenim stanicama neometanu sintezu kosti (8, 25, 26). Ipak, Turri i suradnici proučavali su ulogu membrana u vođenoj regeneraciji kosti i rezultati njihovog istraživanja pružaju dokaze da je membrana više od same mehaničke barijere. Otkrili su da membrana djeluje kao bioaktivna pregrada koja privlači različite stanice, potiče ekspresiju kemotaktičnih faktora, modulira procese osteogeneze i remodelacije koji u konačnici dovode do bržeg stvaranja kosti i boljih rezultata regeneracije defekta (27).

Za uspješnu vođenu regeneraciju kosti moraju biti zadovoljena 4 principa:

1) sprječavanje urastanja epitelnog i vezivnog tkiva u defekt
2) očuvanje prostora
3) stabilnost fibrinskog ugruška
4) primarno zatvaranje rane (8).

GBR se koristi u liječenju koštanih defekata nastalih kao posljedica parodontne bolesti, za poticanje stvaranja kosti prije postave implantata i za liječenje koštanih defekata oko implantata.

Prekrivanjem defekta membranom regeneracija se odvija putem angiogeneze i migracije osteogenih stanica s periferije prema središtu defekta. Kod velikih defekata, stvaranje kosti vidljivo je na rubovima defekta dok je središnji dio ispunjen neorganiziranim rahlim vezivnim tkivom. Stoga se javlja potreba za upotrebom koštanih nadomjesnih materijala (8, 25, 26).

5.1.Vrste membrana

Membrane korištene u GBR tehnici razlikuju se u dizajnu, obliku i sastavu, a moraju zadovoljiti slijedeće uvjete:

1) Biokompatibilnost
2) Prianjanje uz tkivo bez pomaka
3) Selektivna propusnost
4) Jednostavno rukovanje
5) Očuvanje prostora
6) Trajnost

Biokompatibilnost je jedan od najvažnijih svojstava budući da bi bez njega membrana mogla uzrokovati oštećenje i gubitak tkiva.

Pokreti između kosti i membrane inhibiraju stvaranje kosti i zato je važno da membrana bude stabilna i dobro učvršćena. Jednostavno rukovanje membranom smanjuje vrijeme trajanja operacije i umanjuje nelagodu kod pacijenta. Isto tako, membrana mora biti dovoljno čvrsta kako bi izdržala pritisak nadležećeg režnja i sila koje djeluju na njega te tako očuvala prostor za obnovu kosti u defektu. Zato se često kombiniraju s nekim nadomjesnim materijalom kojim se ispuni defekt i sve skupa prekrije membranom.

Permeabilnost membrane je karakteristika membrane koja mora biti dobro regulirana kako bi se spriječio ulazak fibroznog i epitelnog tkiva, ali omogućila neovaskularizacija i stvaranje kosti. Pore na membrani omogućavaju difuziju tekućine, kisika, hranjivih i aktivnih tvari neophodnih za rast tkiva. Kroz male pore krvne žile ne mogu prodrijeti i kao rezultat nastaje avaskularno fibrozno tkivo. Prevelike pore omogućuju ulazak neželjenim stanicama i bakterijama i negativno djeluju na čvrstoću membrane.

Membrane se dijele na resorptivne i neresorptivne. Neresorptivne membrane su dugo proučavane i klinički korištene tako da do danas ostaju standard u GBR. Biokompatibilne su, dobre strukturne trajnosti te bolje čuvaju prostor od resorptivnih membrana koje češće kolabiraju u defekt. Međutim, zahtijevaju drugu operaciju kojom se membrana uklanja, a koja predstavlja rizik za novostvoreno koštano tkivo. Uz to, imaju veću incidenciju dehiscijencije čime je povećan rizik od sekundarne infekcije. Ovi nedostatci razlog su sve češće upotrebe resorptivnih membrana u oralnoj kirurgiji (8, 25, 26, 28).

Prednosti resorptivnih membrana su:

1) Potrebna je samo jedna operacija
2) Oblik i volumen regenerirane kosti može biti unaprijed određen
3) Radioloucentnost.

Nasuprot tome, stupanj resorpcije pojedine membrane je varijabilan i teško ga je kontrolirati, a pod utjecajem je tkivnog pH i sastava materijala (25).

Prva korištena membrana bila je građena od celuloznog acetata (Millipore®) i premda je poslužila svrsi nije bila idealna za kliničku primjenu.

5.1.1. Neresorptivne membrane

Neresorptivne membrane su politetrafluoretilen i titanska mrežica.

Politetrafluoretilen dijeli se na ekspandirajući i politetrafluoretilen visoke gustoće.

Ekspandirajući politetrafluoretilen (e-PTFE) razvijen je 1969. godine i do danas je najzastupljenija neresorptivna membrana. S obzirom na najduže kliničko iskustvo s ovim membranama, smatraju se standardom u vođenoj regeneraciji kosti. Politetrafluoretilen visoke gustoće (d-PTFE), alternativa e-PTFE-u, razvijen je 1993. godine. Veličina pora kod ove membrane je 0.2 μm što eliminira mogućnost bakterijske kontaminacije pa ova membrana ne zahtijeva prekrivanje režnjem tkiva.

Titan je pronašao široku primjenu u kirurgiji zahvaljujući velikoj čvrstoći i rigidnosti, maloj gustoći i odgovarajućoj maloj težini te otpornosti na visoke temperature i koroziju. Titanska mrežica svojom rigidnošću dobro održava prostor i sprječava kolaps membrane, ali posjeduje dovoljnu elastičnost da ne izazove kompresiju sluznice. Može se dobro prilagoditi defektu, a glatka površina smanjuje prianjanje bakterija. Ipak, krutost mrežice rezultira učestalijem izlaganju membrane (28).

Politetrafluoretilenske membrane također su dostupne u obliku titanom ojačanih e-PTFE i d-PTFE. Ugrađeni titanski skelet omogućava prilagođavanje membrane različitim oblicima defekata i pruža dodatnu stabilnost u velikim koštanim defektima (8).

5.1.2. Resorptivne membrane

Resorptivne membrane mogu biti prirodne i sintetske.

Sintetske resorptivne membrane su izrađene od polilaktida, poliglikolida i njihovih kopolimera. Mogu se izraditi u velikim količinama, a izmjenama sastava dobivaju se membrane različitih fizičkih, kemijskih i mehaničkih svojstava.

Polilaktid je glavni sastojak brojnih membrana zbog jedostavnosti rukovanja, biokompatibilnosti, dobrih mehaničkih svojstava, no posjeduje dugo vrijeme resorpcije (oko 4 godine). Kopolimeri laktida i ε-kaprolaktona, laktida i glikolida, glikolida i trimetilen-karbonata razvijeni su kako bi se skratilo vrijeme resorpcije. Međutim, i kopolimeri imaju svoje nedostatke: mala krutost, nedovoljna mehanička čvrstoća, promjene pH izazvane raspadnim produktima polimera koji pokreću upalnu reakciju u tkivu. Danas se dodavanjem kalcijeva fosfata nastoji smanjiti te nedostatke. Kalcijev fosfat bi trebao povećati krutost mekog polimera, spriječiti sniženje pH te učiniti membranu radioopaknom. Kikuchi i suradnici razvili su membranu koja se sastoji od β-TCP-a i mješavine polilaktida i kopolimera. Takva membrana tijekom resorpcije regulira lokalni pH na razinu oko 7, a u fiziološkoj otopini održava mehaničku čvstoću dulje nego čista mješavina polilakida i kopolimera. Ova membrana je omogućila stvaranje nove kosti u velikim defektima mandibule i tibije pasa, dok je čista mješavina dozvolila ulazak mekog tkiva u defekte.

Kinoshita i suradnici razvili su makroporoznu membranu građenu od kopolimera polilaktida i ε-kaprolaktona (75:25) i 30 % β-TCP-a koja je očuvala početni oblik sve do završetka regeneracije kosti. Membrana je umjerene krutosti, radiooopakna, termoplastična na 70ºC i može se lako rezati škarama (29).

Sintetske membrane razgrađuju se hidrolizom i uklanjaju iz organizma kroz ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus) u obliku vode i ugljikovog dioksida

Nedostatci ovih materijala su mogućnost izazivanja upalne reakcije (oko membrana se mogu naći fibrozni inkapsulati ili infiltrati upalnih stanica). Ako dođe do izlaganja membrane usnoj šupljini, odmah započinje njena resorpcija. Prebrza resorpcija negativno utječe na ishod regeneracije.

Prirodne membrane su građene od kolagena tipa I ili III i njihove kombinacije, a dobiva se iz kože, tetiva, perikarda goveđeg, svinjskog i ljudskog podrijetla. Nekoliko je prednosti uporabe kolagena kao materijala za membrane: hemostaza, kemotaksija fibroblasta iz parodontnog ligamenta i gingive, slaba imunogenost, jedostavno rukovanje i adaptacija, izravan učinak na stvaranje kosti, sposobnost povećanja debljine tkiva. Razgrađuju ga

makrofagi i polimorfonuklearni leukociti do vode i ugljikova dioksida. Kolagen može bit umrežen ili neumrežen. Vrijeme potrebno za resorpciju ovisi o umreženosti kolagenih vlakana, a iznosi od 2 do 32 tjedna. Postoji nekoliko metoda kojima se postiže umrežavanje vlakana: UV-svjetlom, glutaraldehidom, formaldehidom i drugim kemikalijama, zračenjem i enzimima. Umrežavanje kolagenih vlakana ojačava vlakna i povećava im stabilnost što rezultira boljom biokompatibilnošću, sporijom resorpcijom, smanjenom epitelnom migracijom, integracijom tkiva i vaskularizacijom. Zbog sporije resorpcije, kolagene membrane s većim stupnjem umrežavanja češće dovode do upalne reakcije (8, 25, 26). Resorptivne kolagene membrane često se koriste za prekrivanje rana jer djeuju kao okvir, potiču agregaciju trombocita, stabiliziraju ugrušak, privlače fibroblaste i tako pospješuju cijeljenje. Primjenu nalaze i u augmentaciji grebena, podizanju dna sinusa, oblikovanju mekog tkiva, GBR tijekom apikotomije. O postupku ovisi odabir upotrebljene membrane pa se u GBR tehnici koriste one izdržljivije i trajnije, s duljim periodom resorpcije (OsseoGuard, Collagen Matrix Inc, 6 – 9 tjedana), dok će se za zaustavljanje krvarenja koristiti membrane s kratkim periodom resorpcije (CollaTape, CollaPlug, CollaCote, Integra LifeSciences Corp, 10 – 14 dana) (30).

6. TROMBOCITNI PREPARATI

Trombocitima obogaćena plazma, trombocitima obogaćen fibrin i plazma bogata faktorima rasta autologni su preparati dobiveni centrifugiranjem krvi (31, 32). Trombocitni preparati razvili su se iz fibrinskih adheziva koji su korišteni za zaustavljanje krvarenja te kao brtvila pri cijeljenju rana na koži i sluznicama. Fibrinski adhezivi bili su jako zastupljeni u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji zbog njihovih svojstava poboljšavanja cijeljenja i neoangiogeneze uz minimalan rizik i mogućnost primjene na većini tkiva. Uz navedeno, adaptivnost i mogućnost korištenja u malim količinama učinili su ih savršenim pomoćnim sredstvom u kirurgiji (33).

Međutim, komercijalni fibrinski adhezivi kritizirani su zbog rizika od prijenosa bolesti, a mnogi su zabranjeni u SAD-u od 1978. godine. S druge strane, autologni fibrinski adheziv zahtijevao je kompliciranu i dugotrajnu izradu (krv je trebala biti prikupljena 1 do 3 tjedna prije zahvata, a za pripremu fibrinskog adheziva bila su potrebna 2 dana), a kvaliteta dobivenog preparata je bila slaba zbog male koncentracije fibrinogena u plazmi (34, 35). Daljnjim poboljšanjem tehnologije proizvodnje autolognog fibrina dolazi do razvoja PRP, PRGF i PRF tehnika.

Krvni ugrušak ima središnje mjesto u poticanju cijeljenja mekog tkiva i koštanoj regeneraciji (36). Oštećenje tkiva i prekid kontinuiteta stijenki krvnih žila potiče agregaciju trombocita te nastanak trombocitnog čepa. Trombociti u citoplazmi sadrže granule čiji se sadržaj otpušta nakon aktivacije trombocita. U trombocitnim α-granulama nalaze se brojni faktori rasta: faktor rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF), transformirajući faktor rasta-β (TGF-β), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta iz trombocita (PD-EGF) te inzulinu sličan faktor rasta (IGF-1). Za vrijeme zarastanja rana, spomenuti faktori upravljaju proliferacijom tkiva, sintezom izvanstaničnog matriksa i morfogenezom tkiva. U granulama se, između ostalog, nalazi i fibrinogen koji se pomoću trombina transformira u aktivni netopivi oblik, fibrin. Uloga fibrina je povezati i učvrstiti nakupinu trombocita (31, 37).

Trombocitni preparati predstavljaju optimizirani krvni ugrušak, a njihovom se upotrebom može pospješiti proces cijeljenja poticanjem neoangiogeneze, proliferacije fibroblasta, stvaranja kolagena, mitoze mezenhimalnih matičnih stanica i osteoblasta (31, 33, 36).

6.1.Priprema trombocitima obogaćene plazme

Nakon prikupljanja krv se miješa s anitkoagulatom u svrhu sprječavanja aktivacije trombocita. Zatim se krv prvi put centrifugira i pritom razdvaja na tri sloja:

1. Vrh epruvete: acelularna plazma (engl. platelet poor plasma, PPP) bogata plazmatskim molekulama, osobito fibrinogenom (40 % volumena)
2. Srednji sloj: sloj bogat trombocitima koji predstavlja budući PRP (5 % volumena)
3. Dno epruvete: sloj eritrocita (55 % volumena)

Sterilnom štrcaljkom aspiriraju se prva dva sloja i nešto malo eritocita i prenose u drugu epruvetu. Slijedi ponovno centrifugiranje koje je brže i duže od prethodnog. Uslijed toga se trombociti nakupljaju pri dnu epruvete i ponovno se uspostavljaju 3 odvojena sloja: nešto malo eritocita na dnu, trombocitni sloj u sredini i acelularna plazma na vrhu. Sada se štrcaljkom ukloni većina acelularne plazme, a ostatak sadržaja u epruveti nježno se protrese.
Na kraju, neposredno prije aplikacije, dodaje mu se goveđi trombin i kalcijev klorid kako bi se koncentrat trombocita polmerizirao (34).

6.2.Priprema plazme bogate faktorima rasta

Set za pripremu PRGF-a sastoji se od četiri epruvete zapremnine 9 mL, dvije epruvete za frakcioniranje, jedne ampule aktivatora, pipete, sustava centrifuge, plazmaterma te posudice za aktivaciju (38). Prikupljena venska krv (36 mL) centrifugira kroz 8 min čime se postiže separacija na tri sloja: sloj eritrocita na dnu, leukociti u sredini te PRGF u gornjem sloju (39). Pipetom se uzimaju dvije frakcije PRGF-a. Frakcija F1 služi kao fibrinska membrana. Neaktivirana frakcija F2 koristi se za namakanje postekstrakcijske alveole ili za punjenje parodontnog džepa, a aktivirana frakcija se stavlja u plazmaterm nakon čega se dobiva želatinozna tvar koja se može miješati s koštanim biomaterijalom (38).

6.3.Priprema trombocitima obogaćenog fibrina

Ova tehnika ne zahtijeva primjenu antikoagulansa ni trombina. Radi se o centrifugiranoj krvi bez dodataka. Prikupljena krv (20 – 60 mL) pohranjuje se u epruvete od 10 mL i odmah centrifugira na brzini od 3000 okretaja u minuti kroz 10 minuta. U kontaktu sa stijenkama epruvete trombociti se aktiviraju i pokreće se koagulacijska kaskada. Tako nastaje fibrinski ugrušak koji se nalazi u srednjem sloju, iznad eritrocita, a ispod acelularne plazme. Uspjeh

ove tehnike isključivo ovisi o brzini postupka. Ako je vrijeme potrebno za prikupljanje krvi i pokretanje centrifuge predugo, fibrin će se difuzno polimerizirati što rezultira malim ugruškom slabe konzistencije (34).

6.4.Usporedba trombocitnih preparata

Iz prethodno objašnjenih postupaka uočljivo je kako je priprema PRF-a pojednostavljena jer ne zahtijeva primjenu antikoagulansa i aktivatora polimerizacije, a samim time smanjena je mogućnost pogreške. Također, ovim se postupkom dobiva veća količina preparata na količinu uzete krvi. PRF ugrušak sadržava više trombocita, faktora rasta, leukocita i proteina od PRF-a i PRGF-a (32).

Koncentracija leukocita u trombocitnim preparatima je predmet rasprave. Neki autori smatraju da uključivanje leukocita u fibrinsku mrežicu može poboljšati stabilnost i povećati antimikrobni učinak preparata (40). Druga istraživanja pokazuju da leukociti ne povećavaju antimikrobni učinak PDGF-a. Izglednije je da će dodavanje leukocita povećati upalni odgovor, a enzimi sadržani u leukocitima mogu ubrzati razgradnju fibrinske mrežice (39).

Upotrebom trombina i kalcijeva klorida dolazi do brze polimerizacije fibrina i nastajanja bilateralnih spojeva između vlakanaca fibrina. Takvi spojevi tvore čvrstu vezu koja ne pogoduje ugradnji faktora rasta u fibrinsku mrežicu. Fibrinska mrežica je slabo strukturirana, kruta, a faktori rasta se otpuštaju nekontrolirano i jednokratno. Ipak, zbog krutosti tako nastale fibrinske mrežice, velika otpornost ovako nastalog gela pogodna je za brtvljenje tkiva (31, 32, 34).

Za razliku od PRP i PRGF tehnike, u PRF-u se, zbog izostanka aktivatora, fibrin polimerizira sporo i prirodno. Na taj način nastaje fleksibilna, homogena trodimenzionalna mreža s ugrađenim trobocitima i faktorima rasta koja omogućuje migraciju stanica tijekom zarastanja tkiva (31, 37). Zbog takve strukutre faktori rasta se otpuštaju kontinuirano kroz 7 do 11 dana pa PRF ima produljeni učinak (31).

6.5.Klinička primjena trombocitnih preparata

U posljednje vrijeme, PRP je postao vrijedan dodatak u mnogim zahvatima oralne i maksilofacijalne kirurgije. Najčešće se koristi u obliku gela i zbog adhezivne naravi olakšava rukovanje različitim nadomjesnim materijalima, omogućava bolju prilagodbu režnja i hemostazu. Ispituje se i njegov učinak u liječenju osteonekroze čeljusti (41). Kao nedostatak spominje se njegov kratkotrajan učinak (faktore rasta otpušta odjednom), a brojna istraživanja pokazuju različitu uspješnost prilikom primjene ove tehnike (31, 33).

PRGF se u posljednjem desetljeću primjenjuje u raznim područjima medicine uključujući oralnu i maksilofacijalnu kirurgiju, dermatologiju, ortopediju i sportsku medicinu (38, 42). Endoret tehnologija omogućava korištenje PRGF-a u nekoliko različitih oblika: kao tekućine, ugruška, membrane ili u kombinaciji s biomaterijalima poput autogene ili alogene kosti. Iz toga proizlaze različite mogućnosti njegove kliničke primjene: namakanje površine implantata u svrhu poboljšanja oseointegracije, postavljanje u postekstrakcijsku alveolu kako bi se ubrzalo cijeljenje, liječenje osteonekroze uzrokovane lijekovima, terapija atrofične čeljusti, augmentacija dna sinusa, regeneracija parodonta (38).

PRF je optimizirani koagulum koji posjeduje čvrstu fibrinsku strukturu i bolja mehanička svojstva od prirodnog ugruška. Može se oblikovati prema defektu i učvrstiti šavovima. Zbog svojstva dugotrajnog otpuštanja faktora rasta (dulje od 7 dana), jednostavne tehnike i dobrog prilagođavanja različitim defektima, PRF nalazi široku primjenu u oralnoj kirurgiji. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s nadomjesnim materijalima za ispunjavanje koštanih defekata. Upotrebljava se u zahvatima augmentacije dna maksilarnog sinusa, tehnici prezervacije alveole, regenerativnoj parodontnoj kirurgiji, liječenju koštanih defekata oko implantata, cijeljenju mekih tkiva, terapiji osteonekroze čeljusti, u GBR tehnici (31).
Još jedna mogućnost primjene je i korištenje PRF-a kao membrane. Ovaj koncept se naziva prirodna koštana regeneracija (engl. natural bone regeneration, NBR), a ideja mu je potaknuti regeneraciju kosti i mekog tkiva iznad nje korištenjem PRF-a (samostalno ili u kombinaciji s nadomjesnim materijalom) za ispunjavanje defekta i kao protektivne mebrane. Koncept se zasniva na principu kompetitivne barijere: membrana potiče migraciju i diferencijaciju stanica kosti i gingive i ojačava njihovu prirodnu barijeru – periost. Membrana nije nepropusna za stanice već stimulira proliferaciju i diferencijaciju stanica unutar sebe i rast gingive, periosta i kosti. Takva sinkronizirana regeneracija je ključno načelo NBR-a.

Klinički NBR protokol sastoji se od slijedećih koraka:

- Koštani defekt ispuni se PRF-om i najčešće nekim od nadomjesnih materijala koji je prethodno namočen u 0.5 % otopinu metronidazola (u svrhu zaštite od bakterijske kontaminacije)
- Područje se prekrije PRF membranom.

Za razliku od klasičnih membrana koje predstavljaju strano tijelo pa zbog toga postoji mogućnost reakcije organizma, PRF membrana je autogenog podrijetla. Neresorptivne membrane nose povećan rizik od tkivne dehiscijencije, izlaganja membrane mediju usne šupljine i posljedične infekcije. PRF membrana, naprotiv, nanešena u debljem sloju, može se koristiti i kada režanj tkiva nije dovoljan za potpuno prekrivanje operativnog polja. GBR tehnika je kontraindicirana kod pušača, nekontroliranog dijabetesa, pacijenata na antikoagulantnoj terapiji zbog povećanog rizika od usporenog cijeljenja i nekroze tkiva. S obzirom da poboljšava cijeljenje tkiva, u tim slučajevima se preporučava PRF (33).

7. KOŠTANI MORFOGENETSKI PROTEINI

Koštani morfogenetski proteini su faktori rasta i diferencijacije koji čine podskupinu unutar obitelji transformirajućih faktora rasta (TGF-β). Sudjeluju u stvaranju kosti tijekom embriogeneze i postnatalnoj remodelaciji i regeneraciji kosti. Osim toga, potvrđena je njihova uloga u razvoju živčanog sustava, očiju, bubrega i srca (43 – 45).

Od 1889. kada je Senn izvijestio da je dekalcificirana kost potaknula cijeljenje defekata uzrokovanih osteomijelitisom, različiti autori ispitivali su učinke koštanih ekstrakata na stvaranje kosti (1934. Levander, 1945. Lacroix). 1965. godine Urist opisuje mogućnost induciranja ektopičnog stvaranja kosti pomoću proteina demineraliziranog koštanog matriksa, a 6 godina kasnije daje im ime koštani morfogenetski proteini (46).

Do danas je poznato oko 25 različitih BMP-a, ali svi ne posjeduju osteogena svojstva. Najveći učinak pripisuje se proteinima BMP-2 i BMP-7, koštanoj formaciji pridonose: BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-8, BMP-9, BMP-10, a BMP-3 i BMP-13 djeluju inhibitorno. BMP-1 ne potiče stvaranje kosti i ne ubraja se u TGF-β obitelj (44).

Stvaranje kosti pod utjecajem BMP-a odvija se po principu enhondralne osifikacije i uključuje ove faze:

- Diferencijacija mezenhima
- Proliferacija mezenhimalnih zametnih stanica
- Hondrogeneza
- Hipertrofija i mineralizacija hrskavice
- Angiogeneza i vaskularna invazija
- Diferencijacija osteoblasta
- Osteogeneza (43).

Zbog pleotropne prirode ovih proteina, njihova primjena u tkivo može izazvati i određene nuspojave: ektopično stvaranje kosti, resorpciju kosti, oticanje mekog tkiva.

Kako bi se razvili sigurniji preparati, a istodobno održala njihova učinkovitost, istražuju se različiti potencijalni nosači BMP-a (kolagen, hijaluronska kiselina, želatina, fibrin, kitozan, alginat, svila, različiti sintetički polimeri, preparati kalcijeva sulfata i njihove kombinacije) (44).

8. RASPRAVA

Dok se primjena koštanih morfogenetskih proteina još uvelike istražuje nastojeći pronaći odgovarajuću koncentraciju i nosač, koštani nadomjesni materijali te GBR tehnika (samostalno ili u kombinaciji) često su korištene metode.

Chiapasco i suradnici analizirali su publikacije i procijenili uspješnost pojedine kirurške tehnike u rekonstrukciji grebena i stupanj preživljenja implantata postavljenih u augmentirana područja.

Uspješnost GBR-a u horizontalnoj i vertikalnoj augmentaciji procjenjivana je na 17 studija i ukupno 1097 pacijenata (s resorptivnim i neresorptivnim membranama). Postotak uspješnosti naveden je samo u 8 studija i iznosio je 67 – 100 %. Uspješnost i preživljenje implantata procjenjivano je na 2002 implantata, od kojih je 1057 postavljeno u trenutku augmentacije, a 183 u naknadnoj operaciji. Protetska opskrba (fiksni i mobilni radovi) započeta je prosječno 6 mjeseci nakon implantacije, a kontrolni pregledi nakon opskrbe protetskim radovima učinjeni su u rasponu od 6 do 133 mjeseca. Preživljenje implantata postavljenih u augmentirana područja iznosio je 76.8 – 100 %. U horizontalnim defektima bilo je 98 %, a postotak uspješnosti 86 – 98.3%. Za vertikalne defekte augmentirane GBR tehnikom, preživljenje implantata iznosilo je 99.3 %, a postotak uspješnosti 92.6 %.

Preživljenje implantata u defektima augmentiranim korištenjem resorptivnih membrana bilo je 95 – 100 %, a tamo gdje su korištene neresorptivne membrane 92 – 100 %.

Prema podacima dobivenima iz ovog istraživanja GBR tehnika se može smatrati pouzdanom metodom za nadoknadu koštanih defekata alveolarnog grebena. Podaci o uspješnosti i preživljenju implantata usporedivi su s rezultatima dobivenim nakon postave implantata u područja gdje augmentacija nije bila potrebna.

U istom istraživanju, uspjeh primjene autogene kosti za nadoknadu resorbiranog alveolarnog grebena u mandibuli i maksili proučavan je na 29 studija i ukupno 875 pacijenata. Kost je prikupljena s intraoralnih i ekstraoralnih mjesta i korištena samostalno ili u kombinaciji s alogenim i aloplastčnim materijalima. Kod većine pacijenata nadomjestak je uspješno zacijelio (90 – 100%), djelomični gubitak zabilježen je u 3.3 % slučajeva, a potpuni gubitak kod 1.4 %. Neuspjeh je najčešći kod primjene ilijačnog grafta za rekonstrukciju velikih koštanih defekata gornje čeljusti. Studije su proučavale uspješnost ukupno 4445 implantata (2229 postavljena postavljena su imedijatno, a 1573 nakon 4 – 6 mjeseci od augmentacije). Opskrbljeni su fiksnim i mobilnim protetskim radovima (u prosjeku 5 – 6 mjeseci nakon ugradnje), a kontrole su obavljene u rasponu od 6 do 144 mjeseca. Ukupno preživljenje implantata iznosilo je 60 – 100 %, a uspješnost 83 – 100 %.

Uspjeh implantata nakon augmentacije dna sinusa proučavan je u 62 studije i 3558 pacijenata. Kao nadomjesni materijal korišteni su autogena kost, alogena kost, ksenotransplantati, aloplastični materijali i njihove kombinacije. Čini se da su ne-autogeni materijali pouzdani za augmentaciju dna sinusa. Autogena kost pokazuje slične rezulate, ali zahtijeva dodatnu operaciju pa se preporuča u slučajevima teške atrofije maksile. Nije primijećena značajna razlika u preživljenju implantata s obzirom na različitu vrstu nadomjesnog materijala, ali usporedbu je teško napraviti s obzirom da su u studijama implantati bili i imedijatno i odgođeno ugrađivani pa bi i to moglo utjecati na rezultate (13).

Učinak PRP-a na regeneraciju tkiva ispitivan je u brojnim istraživanjima, a rezultati su podijeljeni.

Istraživanje učinka PRP-a na cijeljenje postekstrakcijskih alveola pokazalo je poboljšano mekotkivno i koštano cijeljenje te smanjenje postoperativne boli u odnosu na kontrolnu skupinu (47 – 50). Druga istraživanja nisu dokazala značajno ubrzanje u stvaranju kosti ni statistički značajnu razliku u pojavi postoperativne boli, oticanja, trizmusa i infekcije između kontrolne skupine i skupine liječene PRP-om (51, 52). Dok je Poeschl dobio dobre rezultate kombinirajući PRP i mješavinu biomaterijala pri augmentaciji sinusa (53), druge studije nisu uspjele dokazati poboljšanje kliničkog ishoda kombinacijom PRP-a i nadomjesnih materijala (54, 55). Dobri rezultati ostvareni su u istraživanju cijeljenja frakture mandibule uz primjenu PRP-a (56). Kombinacija kiretaže nekrotične kosti i PRP-a pokazala je uspjeh kod liječenja osteonekroze uzrokovane lijekovima (41).

Primjena PRGF-a u postekstrakcijske alveole smanjuje bol i upalu, ubrzava epitelizaciju mekog tkiva i regeneraciju kosti (57). Stopa preživljenja implantata ugrađenog odmah po ekstrakciji u kombinaciji s PRGF-om je 98 % te navedeno predstavlja siguran, učinkovit i predvidljiv postupak (58). U jednom istraživanju dokazana je učinkovitost PRGF-a u kombinaciji s kiretažom u liječenju bisfosfonatima uzrokovane osteonekroze čeljusti te je uspješno obnovljena funkcija *n. alveolarisa inferior* (59). Augmentacija dna sinusa korištenjem PRGF-a rezultirala je stvaranjem više kosti nego u kontrolnoj skupini, a postoperativna bol i upala bile su slabije izražene nego u kontrolnoj skupini (60). Još jedno polje primjene PRGF-a je biološka aktivacija dentalnih implantata u svrhu poboljšanja oseointegracije i stabilnosti implanata. U retrospektivnoj petogodišnjoj studiji na više od 530 implantata stopa preživljenja iznosila je 99.2 % (61).

Broj publikacija objavljenih na temu primjene PRF-a u podizanju dna sinusa je ograničen, ali su podaci ujednačeni.

Choukroun i suradnici istraživali su potencijal PRF-a u kombinaciji s FDBA-om u augmentaciji dna sinusa. Od 9 provedenih zahvata, u 6 je korištena kombinacija PRF-a i FDBA-e (ispitivana skupina), a u 3 čista FDBA (kontrolna skupina). U ispitivanoj skupini izgled tkiva nakon 4 mjeseca odgovarao je izgledu tkiva kontrolne skupine nakon 8 mjeseci cijeljenja (62).

Simonpieri i suradnici potvrdili su opravdanost korištenja PRF membrane u kombinaciji sa FDBA za rekonstrukciju koštanih defekata. Dvadesetak pacijenata je liječeno ovom metodom i praćeno kroz 1 – 5 godina te su naposljetku ugrađena ukupno 184 implantata. Stopa preživljenja implantata nakon 5 godina iznosila je 100 % (63).

PRF korišten kao samostalni materijal za ispunjavnje defekta tijekom augmentacije dna sinusa i istovremene ugradnje implantata potaknuo je značajnu regeneraciju kosti što je histološki i radiološki procijenjeno 6 mjeseci nakon operacije (64).

Istraživanja na životinjskom modelu pokazala su uspješno cijeljenje defekta oko implantata širine 3 i dužine 5 mm upotrebom samo PRF-a. Dodatna istraživanja su potrebna kako bi se pokazao učinak PRF-a u koštanim defektima kod ljudi (65).

Od koštanih morfogenetskih proteina na tržištu se danas nalazi samo preparat BMP-2 (INFUSE®BoneGraftKit, Medtronic; InductOS® Kit, Wyeth BioPharma). Radi se o liofiliziranom preparatu koji sadrži BMP-2 u koncentraciji 1.5 mg/mL, a kao nosač se koristi kolagena spužvica građena od goveđeg kolagena tipa I (44).

Odobren je za uporabu u zahvatima spinalne fuzije, za liječenje otvorenih prijeloma tibije, augmentaciji dna sinusa i alveolarnog grebena. Iako istraživanja pokazuju dobre rezultate, tijekom kliničke primjene zbilježeni su neki neželjeni učinci: infekcija i osteoliza, imunološke reakcije, ektopično stvaranje kosti, disfagija, retrogradna ejakulacija, postoperativni radikulitis itd. Javila se zabrinutost oko mogućeg karcinogenog učinka BPM-a pa je Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) zabranila upotebu BMP-a kod pacijenata koji su preboljeli karcinom. Ranije spomenute nuspojave dovedene su u korelaciju s visokim dozama BMP-a u komercijalnim preparatima. Njihove su doze daleko iznad fizioloških (44, 46).

Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu pokrenuto je istraživanje djelotvornosti BMP-6 preparata (OSTEOGROW, Genera istraživanja) u cijeljenju kritičnog defekta lakatne kosti kunića u usporedbi s komercijalno dostupnim preparatom BMP-7 (Olympus). Kao nosač je korišten autologni krvni ugrušak, a istraživanje je pokazalo superirornost navedene tehnike nad komercijalno dostupnim preparatom.

BMP-6 se pokazao učinkovitijim od BMP-2 i BMP-7 pa je za postizanje zadovoljavajućeg cijeljena potrebna manja koncentracija proteina. Uz to, autologni krvni ugrušak ne izaziva upalne ni imunološke reakcije što je slučaj kod komercijalnih preparata (45).

9. ZAKLJUČAK

Raznovrsni oblici koštanih defekata različite etiologije kompromitiraju uspješnost rehabilitacije stomatognatog sustava nakon gubitka zubi. U slučajevima nedvoljnog volumena kosti za adekvatnu implanto-protetsku terapiju kliničar može birati između nekoliko različitih metoda regeneracije kosti. Sve one temeljene su na 3 osnovna mehanizma: osteogeneza, osteoindukcija i osteokondukcija. Polje regenerativne kirurgije široko je i aktivno, brojna su istraživanja i teško je pronaći odgovor na pitanje koja je metoda najuspješnija.

Na kliničaru je, dakle, da u skladu s mogućnostima odabere najprimjereniju metodu za pojedinog pacijenta, uzimajući u obzir prednosti i nedostatke svake od njih.

10. LITERATURA

1. Đudarić L, Zoričić Cvek S, Cvijanović O, Fužinac-Smojver A, Ćelić T, Martinović D. Osnove biologije koštanog tkiva. Medicina fluminensis. 2014;50(1):21–38.
2. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):131–9.
3. Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 1. izd. Zagreb: Nakladni Zavod Globus; 2004. 1044p.
4. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092(1):385–96.
5. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. J Clin Periodontol. 2008;35:630–9.
6. Carranza FA Jr, Newman MG, Takei HH. Clinical Periodontology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2014.904p.
7. Cawood JI, Howell RA. A classification of edentulous jaws. Int J Oral Maxillofac Surg.1988;17(4):232–6.
8. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. Open Dent J. 2014;8(Suppl 1-M3):56–65.
9. Wolf HF, Rateitschak Plüss EM, Rateitschak KH. Parodontologija: stomatološki atlas. Plančak D, editor; Katavić V, Lukić A, Puhar I, translators. 3.izd. Zagreb: Naklada Slap;2009.532p.
10. Pape HC, Evans A, Kobbe P. Autologus bone graft: properties and techniques. J Orthop Trauma. 2010;24(1):36–40.
11. Krhen T. Indikacije i tehnike koštanih augmentacija kod implanto-protetske terapije u estetskoj zoni [professional thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2015.104p.
12. Pikos MA. Mandibular block autografts for alveolar ridge augmentation. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2005;13:91–107.
13. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. Clin Oral Implants Res. 2006 Oct;17 Suppl 2:136–59.
14. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessman M et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials: from space holders to innovative biomaterials. J Craniomaxillofac Surg. 2012;40:706–18.
15. Fretwurst T, Gad LM, Nelson K, Schmelzeisen R. Dentoalveolar reconstruction: modern approaches. Curr Opin otolaryngol Head Neck Surg. 2015;23(4):316–22.

16. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 2007;19:513–21.
17. Hanes PJ. Bone replacement grafts for the treatment of periodontal intrabony defects. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.2007;19:499–512.
18. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. J Orthop Surg Res [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 1]; 9(1):[about 18 p.] Available from:https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-799X-9-18.
19. Torabinejad M, Sabeti M, Goodacre C. Principles and practice of single implant and restorations. 1st ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2014.244p.
20. Ramesh N, Moratti SC, Dias, GJ. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for regeneration: a review of current trends. J Biomed Mater Res B Appl Biomater [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 13]; Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/wol1/doi/10.1002/jbm.b.33950/full.
21. Zizzari VL, Zara S, Tetè G, Vinci R, Gherlone E, Cataldi A. Biologic and clinical aspects of integration of different bone substitutes in oral surgery: a literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;122(4):392–402.
22. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone supstitues: an update. Injury. 2005;36 (3):20–7.
23. Tollemar V, Collier ZJ, Mohammed MK, Lee MJ, Ameer GA, Reid RR. Stem cells, growth factors and scaffolds in craniofacial regenerative medicine. Genes and Diseases [Internet] 2016. [cited 2017 Aug 17]; 3(1): [about 16p.]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304215000653.
24. Thrivikraman G, Athirasala A, Twohig C, Boda SK, Bertassoni LE. Biomaterials for craniofacial bone regeneration. Dent Clin North Am 2017;61(4):835–56.
25. Dimitriou R, Mataliotakis GI, Calori GM, Giannoudis PV. The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. BMC Med [Internet]. 2012 [cited 2017 Aug 28];10 [about 24p.]. Available from: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-81.
26. Shin SY, Rios HF, Giannobile WV, Oh TJ. Periodontal regeneration: current therapies: Current Therapies. In: Vishwakarma J,Sharpe P, Songtao S, Ramalingam M, editors. Stem cell biology and tissue engineering in dental sciences. London: Elsevier Inc; 2015. p. 459–69.

27. Turri A, Elgali I, Vazirisani F, Johansson A, Emanuelsson L, Dahlin C et al. Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment. Biomaterials. 2016;84:167–83.
28. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. J Prosthodont Res. 2013;57(1):3–14.
29. Kinoshita Y, Matsuo M, Todoki K, Ozono S, Fukuoka S, Tsuzuki H et al. Alveolar bone regeneration using absorbable poly(L-lactideco-e-caprolactone)/b-tricalcium phosphate membrane and gelatin sponge incorporating basic fibroblast growth factor. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37(3):275–81.
30. Almazrooa SA,Noonan V, Woo SB. Resorbable collagen membranes: histopathologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;118(2):236–40.
31. Blašković M, Gabrić Pandurić D, Katanec D, Brozović J, Gikić M, Sušić M. Primjena trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji. Medix. 2013;18(103):176–81.
32. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. referenca: Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(6):927–30.
33. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G et al.Current Knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: periodontal and dentoalveolar surgery. Curr Pharm Biotechnol. 2012;13(7):1207–30.
34. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF):a second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):37–44.
35. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Raul Marshal V. Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review. J Conserv Dent. 2013;16:284–93.
36. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of second-generation platelet concentrate. Indian J Dent Res. 2008;19:42–6.
37. Dohan DM, Choukron J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):45–50.
38. Matulić N, Tafra Đ, Barić J, Gabrić D. Regeneracija koštanog i mekog tkiva primjenom PRGF-Endoret tehnologije: prikaz slučaja. Medix.2016; 119: 310–3.

39. Anitua E, Alonso R, Girbau C, et al. Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF®-Endoret®) against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strains. Clin Exp Dermatol. 2012;37(6):652–7.
40. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol. 2009;27(3):158–67.
41. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. Immun Ageing. 2013;10:23.
42. Anitua E, Alkhraisat MH, Orive G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors. J Control Release. 2012;157(1):29–38.
43. Filipović Zore I, Katanec D, Sušić M, Dodig D, Mravak Stipetić M, Knezović Zlatarić D. Morfogenetski protein kosti: nova nada u rekonstrukciji koštanih defekata stomatognatog sustava. Acta Stom Croat. 2000;34(3):311–8.
44. El Bialy I, Jiskoot W, Reza Nejadnik M. Formulation, delivery and stability of bone morphogenetic proteins for effective bone regeneration. Pharm Res. 2017;34(6):1152–70.
45. Grgurević L, Dumić Čule I, Vukičević S. OSTEOGROW: nova terapija za koštanu regeneraciju. Fiz rehabil med. 2016;28(1-2):102–10.
46. Schmidt-Bleek K, Willie BM, Schwabe P, Seemann P, Duda GN. BMPs in bone regeneration: less is more effective, a paradigm-shift. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;27:141–8.
47. Alissa R, Esposito M, Horner K, Oliver R. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. Eur J Oral Implantol. 2010;3:121–34.
48. Ogundipe OK, Ugboko VI, Owotade FJ. Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? J Oral Maxillofac Surg. 2011;69:2305–10.
49. Rutkowski JL, Johnson DA, Radio NM, Fennell JW. Platelet rich plasma to facilitate wound healing following tooth extraction. J Oral Implantol. 2010;36:11–23.
50. Célio Mariano R, Morais de Melo W, Carneiro Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70:19–24.

51. Arenaz Búa J, Luaces Rey R, Sironvalle Soliva S, Otero Rico A, Charro Huerga E, Patiño Seijas B et al. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15:483–9.
52. Gürbüzer B, Pikdöken L, Urhan M, Süer BT, Narin Y. Scintigraphic evaluation of early osteoblastic activity in extraction sockets treated with plateletrich plasma. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66:2454–60.
53. Poeschl PW, Ziya-Ghazvini F, Schicho K, Buchta C, Moser D, Seemann R, Ewers R, Schopper C. Application of platelet-rich plasma for enhanced bone regeneration in grafted sinus. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70:657–64.
54. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 17, CD008397.
55. Cabbar F, Güler N, Kürkcü M, Işeri U, Sençift K. The effect of bovine bone graft with or without platelet-rich plasma on maxillary sinus floor augmentation. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69: 2537–47.
56. Daif ET. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. Dent Traumatol. 2013;29(5):399–403.
57. Anitua E, Orive G. Short implants in maxillae and mandibles: a retrospective study with 1 to 8 years of follow-up. J Periodontol. 2010;81(6):819–26.
58. Del Fabbro M, Boggian C, Taschieri S. Immediate implant placement into fresh extraction sites with chronic periapical pathologic features combined with plasma rich in growth factors: preliminary results of single-cohort study. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(11):2476–84.
59. Anitua E, Begoña L, Orive G. Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(8):272–4.
60. Anitua E, Prado R, Orive G. Bilateral sinus elevation evaluating PRGF technology: a report of five cases. Clin Implant Dent Relat Res. 2012;14(1):51-60.
61. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andía I. 5 year clinical evaluation of short dental implants placed in posterior areas: a retrospective study. J Periodontol. 2008;79(1):42–8.

62. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101:299–303.
63. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics, and survival. Implant Dent. 2009;18:220–9.
64. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: A radiologic and histologic study at 6 months. J Periodontol 2009;80:2056–64.
65. Hamdoun R, Ennibi OK, Ismaili Z. PRF in oral surgery: a literature review. J Med Imp Surg. 2016;1(2):100.

11. ŽIVOTOPIS

Antonia Fatović rođena je u Zadru, 27. siječnja 1993. godine. Osnovnu školu pohađa u Preku na otoku Ugljanu nakon čega upisuje Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru. Maturira 2011. te iste godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu, smjer Dentalna medicina.