

Trombocitima obogaćen fibrin (PRF) u terapiji mladih trajnih zuba

Klara Parić¹, Martina Batinić¹
izv. prof. dr. sc. Kristina Goršeta²

[1] studentice šeste godine

[2] Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Počecima regenerativnih postupaka smatraju se postupci primjene kalcijevog hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) za vitalnu terapiju pulpe koja je postavila temelje regeneracije zubnog tkiva. Šezdesetih godina prošlog stoljeća, Nygard Ostby koji se smatra pioninom regenerativne endodontije, opisao je metodu revaskularizacije za ponovno uspostavljanje pulpo-dentinskog kompleksa na mladim trajnim zubima s nekrozom pulpe (1). Posljednjih desetak godina počele su se događati značajnije promjene u području regenerativne endodontije. Prvi uspješni slučajevi revaskularizacije zubne pulpe objavljeni su počecima 2000-tih (2, 3). Dokazano je da postupci regeneracije dovode do cijeljenja periapikalnih lezija, potiču nezavršen razvoj korijenja te da mogu (po) vratiti vitalitet avitalnim zubima. Regenerativni endodontski postupci biološki su utemeljeni postupci koji su usmjereni na regeneraciju tkiva pulpe odnosno pulpodentinskog kompleksa koji je prethodno oštećen. Cilj postupaka je zamjena upaljenog i nekrotičnog pulpnog tkiva regeneriranim tkivom kako bi došlo do revitalizacije zuba.

PULPOTOMIJA I PRF

Pulpotomija se definira kao postupak uklanjanja koronarnog, inficiranog dijela pulpe uz poštedu radikularne, zdrave pulpe (4). Pulpotomija se može izvesti na mliječnim i na trajnim zubima, a njen je cilj sačuvati vitalitet zuba i omogućiti njegov rast i razvitak. To je standardna metoda liječenja, izvodi se dugi niz godina i ima relativno predvidljive rezultate.

Svaka pulpotomija započinje lokalnom anestezijom. Zub se trepanira te se odstranjuje koronarna pulpa. Kavum i radikularna pulpa se ispiru fiziološkom otopinom, a krvarenje se zaustavlja sterilnim vaticama. Konvencionalne metode fiksiranja pulpe mliječnog zuba uključuju korištenje preparata željezovog sulfata, glutaraldeida, ili cink oksid eugenola. Fiksiranje kalcij hidroksidom, mineralnim trioksidom (MTA) ili preparatima koji sadrže faktore rasta potiče regeneraciju i stvaranje dentinskog mosta kod mladih trajnih zuba (5).

U zadnjih par godina sve je više opisanih slučajeva u kojima se za pulpotomiju koristi PRF (6-8). Trombocitima obogaćen fibrin (engl. *Platelet Rich Fibrin*, PRF) je autologni biomaterijal sastavljen od fibrinskog matriksa bogatog leukocitima, trombocitima i faktorima rasta. Zbog svog sastava ima visok regenerativni potencijal pri cijeljenju koštanih i mekih tkiva. Iako je regenerativni potencijal trombocita prvi puta predstavljen 70-ih godina prošlog stoljeća, PRF je prvi upotrijebio i razvio 2001. godine Choukroun sa suradnicima (9). On predstavlja drugu generaciju trombocitnih koncentrata, a prethodila mu je trombocitima obogaćena plazma (eng. *Platelet Rich Plasma*, PRP). Tehniku PRP-a su 1997. razvili Withman i suradnici, a kao njegovu glavnu prednost izdvojili su povećanje broja osteoprogenitornih stanica u kosti i koštanom nosaču (10). Nedostatak PRP-a je koagulopatija koja može nastati kao posljedica tretiranja krvi bovinim trombinom koji može dovesti do stvaranja antitijela za faktore zgrušavanja

V, XI te trombin. U odnosu na PRP, prednost PRF-a je jednostavnija priprema te olakšano postavljanje uzorka na planirano područje zbog veće homogenosti i stabilnosti. Druga prednost je izostajanje postupka kemijske manipulacije krvi što PRF čini strogo autolognim preparatom (11), a samim time je skraćeno vrijeme postupka. PRF u regeneraciji ima dvojaku ulogu. Osim što ubrzava cijeljenje rane on isto tako djeluje kao barijera koja sprječava urastanje „neželjenih“ stanica u tkivo koje treba zacijeliti (9).

Biokompatibilnost, to jest izostanak (mogućeg) citotoksičnog djelovanja PRF-a zbog toga što se radi o autolognom materijalu jedna je od njegovih najznačajnijih prednosti u odnosu na preostale materijale na tržištu. PRF pomaže cijeljenje otpuštanjem citokina pri čemu djeluje kao modulator imunog odgovora (13). Sastoji se od fibrinskog matriksa te citokina, trombocita i matičnih stanica uklopljenih u matriks. Fibrinski matriks, odnosno fibrinska mreža koja se sastoji od fibrinskih niti, ima glavnu ulogu u agregaciji trombocita tijekom hemostaze. Trombociti i citokini, zajedno s fibrinskim matriksom, odgovorni su za terapijski potencijal PRF-a. Dokazano je kako PRF potiče proliferaciju stanica te diferencijaciju stanica zubne pulpe (14), a među ostalim sadrži i faktore rasta iz TGF- β obitelji koje nalazimo u dentinu (15) i u odontoblastima tokom razvoja zuba. Tijekom prva četiri tjedna cijeljenja rane dolazi do progresivnog otpuštanja faktora rasta dok se fibrinska mrežica razgrađuje. Faktori rasta stimuliraju

i privlače matične stanice prema rani, potičući mitozu stanica i izazivajući angiogenezu te osteogenezu (16).

Materijal za prekrivanje PRF-a nakon pulpotomije trebao bi biti biokompatibilan i hidrofilan. Tim karakteristikama udovoljavaju materijali temeljeni na stakleno ionomernm cementima, kalcij hidroksidu ili kalcijevim silikatima, kao što su Biodentine ili MTA. I MTA i Biodentine pokazuju odličnu rubnu adaptaciju i stvaraju čvrsti dentinski most. Biodentine u literaturi dobiva prednost u odnosu na MTA zbog kraćeg vremena stvrdnjavanja od svega desetak minuta te sposobnosti poticanja diferencijacije stanica pulpe u odontoblaste. Neposredno nakon zahvata kavitet se zatvara stakleno ionomenim cementom. U obzir može doći i izrada završnog ispuna od kompozitnog materijala, ali u tzv. sandwich tehnici, nakon procjene uspješnosti zahvata.

Ishodi pulpotomija PRF-om slični su onima u kojima se koristi samo MTA (6,

17), a bolji od konvencionalnih metoda. Uspješnost zahvata iznosi uglavnom preko 90%, klinički i radiografski (18). Moguće komplikacije uključuju osjetljivost zuba na perkusiju, povećanu mobilnost i propadanje pulpe.

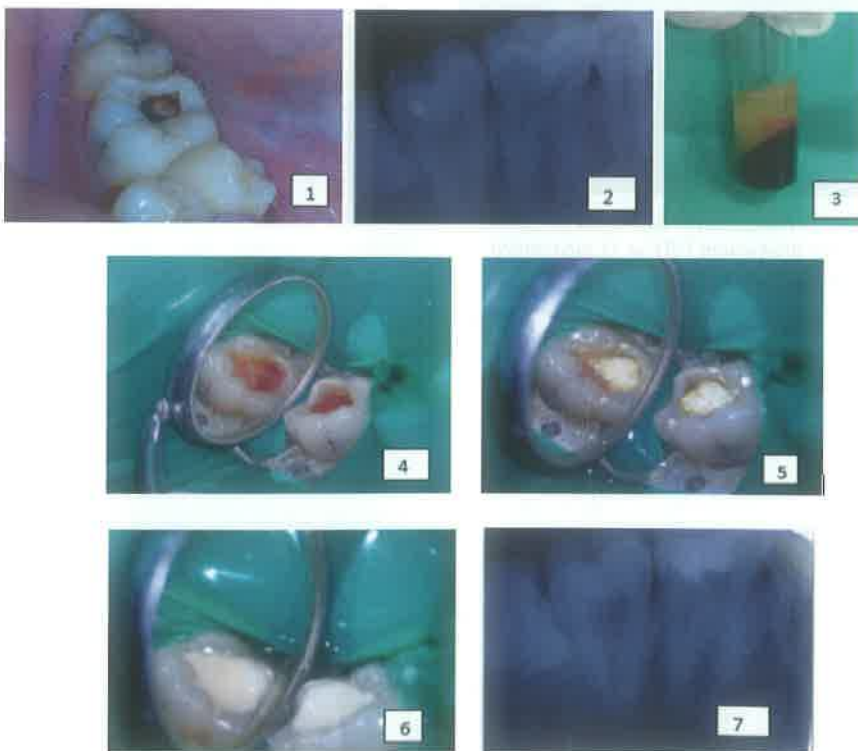
Sam postupak je relativno jednostavan (Slika 1). Nakon pripreme PRF-a slijede trepanacija zuba i odstranjenje koronarne pulpe, te se njen radikularni dio prekriva PRF-om. Sljedeći je korak prekrivanje membrane za što možemo koristiti MTA, Biodentine, stakleni ionomer ili eventualno pastu cinkova oksida. Ukoliko je izbor MTA, on se nanosi u sloju od 2 do 3 mm te se izradi završni ispun, najbolje od staklenog ionomera. MTA za svoje stvrdnjavanje koristi vlagu iz PRF-a te potiče stvaranje dentinske barijere. Kontrolni pregledi uključuju klinički pregled i radiografske snimke, obično se u početku zakazuju svakih tri do šest mjeseci. Za sada ne postoji konsenzus oko točnog redosljeda pregleda i perioda praćenja pacijenta, to jest vitaliteta zuba (19). Iako je pulpotomija PRF-om relativno nova

metoda te su daljnja istraživanja svakako potrebna, rezultati su obećavajući.

REVITALIZACIJA MLADIH TRAJNIH ZUBA SA NEZAVRŠENIM RASTOM KORIJENA

Endodontska terapija mladih trajnih zuba nezavršenog rasta i razvoja korijena zahtjeva posebnu brigu, a čak i ako je dugoročna prognoza nepovoljna, pravilna sanacija odgodit će ekstrakciju zuba i pomoći očuvanju funkcije i pravilnog razvoja stomatognatog sustava. Problemi s kojima se susrećemo su široki apikalni otvor koji otežava određivanje radne duljine i stvaranje apikalnog stopa, te tanje i gracilnije stijenke korijena kod kojih je učestalost fraktura veća (20). Apeksifikacija je postupak kojim se stvara kalcificirana barijera na vršku korijena mladog trajnog zuba čiji rast i razvoj još nije završio. Kalcij hidroksid je materijal koji se najčešće koristi za apeksifikaciju, no takva terapija je dugotrajna, a rezultati nepredvidljivi. Bolji izbor je svakako izrada apikalnog stopa od MTA, no radi se o tehnički zahtjevnijoj i skupoj metodi, a po završetku su zidovi korijenskih kanala nepromijenjenih dimenzija. U suvremenoj endodonciji sve se više teži regeneraciji zubne pulpe pri čemu uporaba PRF-a predstavlja jednu od mogućih terapijskih metoda (21).

Tri su ključne stavke odgovorne za uspjeh regenerativne terapije: 1. čišćenje i dezinfekcija korijenskog kanala, 2. fibrinski matriks koji potiče rast tkiva u kanalu, te 3. dobro koronarno brtvljenje (22). Mehanička instrumentacija koja prethodi regenerativnoj endodontskoj terapiji je nježna, a ispiranje natrijevim hipokloritom obilno. Kao intrakanalni uložak koristi se triantibiotska pasta u čijem su sastavu ciprofloksacin, metronidazol i minociklin (23). Pasta je biokompatibilna i ne uništava matične stanice apikalne papile, a njezina učinkovitost u redukciji mikroorganizama je dokazana brojnim istraživanjima. Kao nedostaci se navode moguća rezistencija bakterija nakon njene uporabe ili obojenje



Slika 1. Pulpotomija pomoću PRF-a. 1) Klinički nalaz otkriva okluzalni karijes na zubu 46. 2) Preoperativni RTG, 3) Tri sloja nakon centrifugiranja krvi. 4) Radikularna pulpa je prekrivena PRF-om. 5) Sloj MTA. 6) Ispun od staklenog ionomera. 7) Postoperativna RTG snimka. Preuzeto iz (12).


zuba zbog tetraciklina u sastavu paste. Kao što je prethodno opisano, fibrinski matriks, zajedno s trombocitima i citokinima, odgovoran je za terapijski potencijal PRF-a, odnosno on omogućuje migraciju stanica zaslužnih za procese angiogeneze i formiranja obnovljenog tkiva. Fibrin je aktivirani oblik plazmatske molekule fibrinogena te ima glavnu ulogu u agregaciji trombocita tijekom hemostaze, a u najviše ga ima u krvnoj plazmi i alfa-granulama trombocita. Zbog fibrinskog matriksa, PRF je homogeniji i stabilniji od krvnog ugruška (14-16, 20).

Regenerativna endodontska terapija PRF-om provodi se u više posjeta. U prvom posjetu se zub trepanira te se kanal kemo-mehanički obrađuje. Prema uputama proizvođača se miješa triantibiotska pasta, unosi se u kanal i u njemu ostaje dva do tri tjedna. Za izradu privremenog ispuna može se koristiti pasta cinkova oksida ili staleno ionomerni

cementi. Sljedeći posjet započinje vađenjem krvi te njenim centrifugiranjem. Uklanja se privremeni ispun, kanali se isperu natrijevim hipokloritom i posuše papirnatim štapićima. PRF se postavlja u kavum pulpe te se sterilnim endodontskim nabijačima potiskuje prema apikalnoj trećini korijena. PRF-om se ispune kanali, a kod višekorijenskih zubi i dio pulpne komorice. Kao što smo već rekli, PRF se prekriva preparatima na bazi GIC-a, kalcijeva hidroksida ili kalcijevih silikata (8, 20, 26).

Očekivani ishodi regenerativne terapije PRF-om su revaskularizacija zuba, zadebljanje dentinskog zida to jest stijenke korijena, porast duljine korijena i formacija apikalnog suženja, te zarastanje periapikalne lezije ukoliko je postojala (24, 25). Komplikacije su moguće, a uključuju otekline, povećanu mobilnost zuba i formiranje fistule (sinus trakta) (26). Trenutno je teško točno definirati

indikacije i kontraindikacije za provođenje ovog zahvata, a na pitanje koliko bi trebao biti širok apeks za postizanje željenih rezultata još nemamo odgovor. Iako je kliničkih studija još uvijek malo i ovu metoda liječenja mladih trajnih zuba ne možemo smatrati rutinskom, sadašnji ishodi su pozitivni te daju dobru perspektivu za daljnja istraživanja.

Kao primjer uspješnog liječenja zuba s PRF-om navodimo slučaj koji je ostvaren na Zavodu za dječju i preventivnu stomatologiju. Radi se o pacijentici K.E. rođenoj 2006. godine. U dobi od 10 godina došlo je do gubitaka vitaliteta zuba 35 (Slika 2). Na slici prije liječenja vidljiv je široko otvoren apeks i avitalan trepaniran zub. Na Zavodu je liječen primjenom PRF-a. Nakon nešto manje od dvije godine vidljiv je potpuno završen rast apeksa, gdje testovi senzibiliteta daju uredan nalaz vitalnog zuba i radiološki urednog nalaza (Slika 3). 



Slika 2. Radiološki prikaz zuba 35 prije liječenja. (Ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Kristine Goršeta)



Slika 3. Radiološki prikaz zuba 35 nakon liječenja primjenom PRF-a. (Ljubaznošću izv. prof. dr. sc. Kristine Goršeta)

LITERATURA

1. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod.* 2013;39(3):319-26.
2. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 2001;17(4):185-7.
3. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?. *J Endod.* 2004;30(4):196-200.
4. American Academy of Pediatric Dentistry. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth. *Pediatr Dent.* 2017;39(6):325-33.
5. Taha NA, Ahmad MB, Ghanim A. Assessment of Mineral Trioxide Aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures. *Int Endod J.* 2017;50(2):117-25.
6. Keswani D, Pandey RK, Ansari A, Gupta S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin and mineral trioxide aggregate as pulpotomy agents in permanent teeth with incomplete root development: a randomized controlled trial. *J Endod.* 2014;40:599-605.
7. Geeta IB, Galagali G, Kulkarni S, Suran P, Noushin F. A natural meliorate: revolutionary tissue engineering in endodontics. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(11):2644-6.
8. Nagaveni NB, Pathak S, Poornima P, Joshi JS. Revascularization induced maturogenesis of non-vital immature permanent tooth using platelet-rich-fibrin: a case report. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(1):26-30.
9. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, 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.
10. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1294-9.
11. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7922-9.
12. Kumar Das U, Mitra A, Bose N. The healing touch of PRF: a case report. *Int J Healthcare Biomed Res* 2014;2:37-41.
13. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-5.
14. Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *J Endod.* 2010;36(10):1628-32.
15. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin. *J Bone Miner Res.* 1990;5(7):717-23.
16. Dohan DM, Choukroun 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;101:45-50.
17. Kumar V, Juneja R, Duhan J, Sangwan P, Tewari S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin, mineral trioxide aggregate, and calcium hydroxide as pulpotomy agents in permanent molars with irreversible pulpitis: a randomized controlled trial. *Contemp Clin Dent.* 2016;7:512-8.
18. Noor Mohamed R, Basha S, Al-Thomali Y. Efficacy of platelet concentrates in pulpotomy - a systematic review. *Platelets.* 2018;29(5):440-5.
19. Matsuo T, Nakanishi T, Shimizu H, Ebisu S. A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps. *J Endod.* 1996;22(10):551-6.
20. Bakhtiar H, Esmaili S, Fakhr Tabatabayi S, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PM. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. *J Endod.* 2017;43(3):401-8.
21. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H. Regenerative endodontic therapy in the management of nonvital immature permanent teeth: a systematic review-outcome evaluation and meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(9):1453-64.
22. Trope M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am.* 2010;54(2):313-24.
23. Montero-Miralles P, Martín-González J, Alonso-Ezpeleta O, Jiménez-Sánchez MC, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *Int Endod J.* 2018;51(9):981-8.
24. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z, et al. Radiographic, histologic, and biomechanical evaluation of combined application of platelet-rich fibrin with blood clot in regenerative endodontics. *J Endod.* 2017;43(12):2034-40.
25. Wang QL, Yang PP, Ge LH, Liu H. Preliminary evaluation of platelet rich fibrin-mediated tissue repair in immature canine pulps teeth. *Chin J Dent Res.* 2016;19(1):49-54.
26. Shivashankar VV, Johns DA, Maroli RK, Sekar M, Chandrasekaran R, Karthikeyan S, et al. Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):ZC34-9.