

Regenerativni materijali u parodontologiji

Marijana Bičanić¹
Domagoj Vražić, dr.med.dent.²

[1] studentica 5. godine

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Regenerativna kirurgija ima za cilj osvariti ponovno stvaranje cementa, parodontnog ligamenta i nove kosti. Preduvjet za takvu terapiju jest obavljena inicijalna terapija uz, po potrebi, antimikrobnu terapiju. Važnu ulogu u planiranju i uspješnosti terapije imaju opće zdravstveno stanje pacijenta (lokalni i sistemski faktori rizika, način života, razumijevanje vlastitog oralnog stanja te volja za suradnju), anatomija defekta i izbor tehnike liječenja. Od posebnog je značenja oblik koštanog džepa, konzistencija, širina i debljina gingive, položaj zubi i količina parodontne kosti (1).

Za postizanje regeneracije parodontnih struktura na raspolaganju stoji nekoliko različitih terapijskih metoda:

- Regeneracija kosti samo pomoću otvorenog/zatvorenog poliranja korijena bez upotrebe drugih pomoćnih sredstava,
- Regeneracija upotrebom kosti i koštanih nadomjesnih materijala,

- Regeneracija upotrebom membrana; vođena regeneracija tkiva (engl. guidedtissueregeneration – GTR),
- Regeneracija primjenom bioaktivnih agensa kao npr.: proteina caklinskog matriksa, faktora rasta i faktora diferencijacije,
- Regeneracija kombinacijom navedenih metoda.
- Kao što je vidljivo, u nekim regenerativnim terapijskim metodama koristimo određene materijale, koje možemo podijeliti na sljedeće:
- Kost i koštani nadomjesni materijali,
- Membrane,
- Bioaktivni agensi (faktori rasta i diferencijacije, proteini caklinskog matriksa, i dr.).

Kost i koštani nadomjesni materijali

Kada u svrhu regeneracije koristimo kost, govorimo o transplantaciji koja podrazumijeva kirurško prenošenje živog tkiva ili cijelih organa pri čemu to tkivo i organi moraju ostati vitalni u transplantacijskom mjestu. U slučaju upotrebe koštanih nadomjesnih materijala govorimo o implantaciji; kirurškom prenošenju neživih ostataka, mrtvog tkiva ili tkivu stranih materijala. Osnovno načelo upotrebe koštanih transplantata ili aloplastičnih materijala u svrhu regenerativne parodontne terapije jest uvjet da materijal mora sadržavati stanice koje stvaraju kost (potiču osteogenezu), poticati stvaranje kosti (osteokondukciju) ili matriks takvog koštanog transplantata mora sadržavati tvari koje induciraju rast kosti (osteoindukciju) te na taj način stimuliraju ponovni rast alveolarne kosti i stvaranje novog pričvrstka (2). Materijali za ispunjavanje intraalveolarnih koštanih defekata jesu: autogeni transplantati, alotransplantati, ksenotransplantati/heterotransplantati, te aloplastični materijali.

Autogeni transplantati

To su transplantati koji se prenose na istoj osobi s jednog mjesta na drugo. Najdjelotvorniji su koštani materijal jer sadrže neke žive stanice. Regeneraciju kosti potiču osteogenezom i/ili osteoindukcijom. Tijekom vremena takvi se transplantati resorbiraju i postupno zamjenjuju novom, živom kosti. Njihovom upotrebom ne postoji potencijalna opasnost od prijenosa bolesti i teškoće vezane uz histokompatibilnost.

Autogeni transplantati mogu biti intraoralni ili ekstraoralni. Intraoralni se mogu uzeti s bezubih dijelova čeljusti, područja tubera maksile, retromolarnog prostora mandibule i zarastajućih mjesta ekstrakcije. Ekstraoralni transplantat uzima se iz srži grebena ilijačne kosti što je predložio Schallhorn davne 1967. i 1968. (2). Kao transplantat uzima se



Slika 1. Autogena kost



Slika 2. DFDBA - banka tkiva



Slika 3. DFDBA - SureOss®



Slika 4. Postavljanje DFDBA u intrakoštani defekt

najčešće spongioza, ali i kortikalis koji se primjenjuje u obliku "chipsa". Brojnim je istraživanjima dokazano kako su intraoralni transplantati mnogo bolji od ekstraoralnih jer dovode do stvarnog stvaranja nove kosti i novog pričvrstka, a pritom najveće količine kosti bivaju stvorene u višezidnim defektima. Ugradnja ekstraoralnih transplantata u velikom je broju slučajeva imala za posljednicu ankilozu i resorpciju korijena, a regeneracija se ostvarila jedino stvaranjem novog pričvrstka. Stoga su danas takvi transplantati rijetko u upotrebi.

Istraživanja su pokazala da glavna uloga u regeneraciji pripada samo autogenom transplantatu, a ne njegovim dodacima. To su potvrdili i talijanski paradontolozi koji su tretirali dvozidne i trozidne koštane defekte autogenom kosti i kalcij sulfatom te autogenom kosti i prirodnom resorbirajućom membranom. I nakon 6 mjeseci i nakon 6 godina poslije terapije rezultati su bili isti u vidu redukcije dubine sondiranja i dobika razine kliničkog pričvrstka (3). Osim prijenosa transplantata s jednog na drugo mjesto u iste osobe, budućnost

će svakako otkriti i mogućnost prijenosa kosti između jednojajčanih blizanaca (singene kosti) što zasada ostaje samo teoretska mogućnost.

Alogeni transplantati

To su transplantati koji se prenose između genetski nejednakih pripadnika iste vrste. Njihovom primjenom suočavamo se s rizikom od prijenosa bolesti i histokompatibilnosti. Iz tog se razloga takvi transplantati prije transplantacije zamrzavaju, izlažu radijaciji i kemikalijama kako bi se smanjila antigenost.

U alogene transplantate ubrajamo:

- Zamrznutu spužvastu ilijačnu kost,
- Mineralizirani transplantat suho smrznute kosti - FDDBA (engl. freeze-dried bone allograft),
- Dekalcificirani suho smrznuti koštani transplantat - DFDBA (eng. demineralized freeze-dried bone allograft).

Demineralizacija takvih transplantata povećava njihov osteogeni potencijal izlažući koštane morfogenetske proteine koji imaju sposobnost potaknuti stanice domaćina da se diferenciraju u osteoblaste (2). Karakteristično je da danas postoje i banke takvih transplantata. Na mjestima liječenima alogenim transplantatima histološkim je preparatima dokazan dobitak pričvrstka i popunjenost kosti. Međutim, uspoređujući mjesta liječena s FDDBA i DFDBA nisu dokazane statistički značajne razlike u regeneraciji. Posebnost DFDBA jest da se prilikom aplikacije u koštani džep mora dobro pomiješati s krvi.

Ksenotransplantati

Ksenotransplantati su transplantati uzeti od davatelja neke druge vrste. Najčešće se radi o goveđoj kosti, obzi-



Slika 5. FDDBA - LifeGraft®



Slika 6. FDDBA - SureOss®



Slika 7. i 8. BioOss®



Slika 11. Preparat kalcij-hidroksida sa česticama neresorptivne keramike - Calcitite®



Slika 9. Bio Oss® postavljen u defekt



Slika 10. Ksenotransplantat - Endobone®



Slika 11. Preparat kalcij-hidroksida sa česticama neresorptivne keramike - Calcitite®



Slika 12. Preparati beta-trikalcij-fosfata - Ceros® TCP, SyntoGraft®

rom da ljudska i goveđa spongioza histološki pokazuju vrlo veliku sličnost. Ksenotransplantati se također obrađuju i pročišćavaju kako bi se odstranili svi organski sastojci i kako bi dobili koštani matriks u nepromijenjenom anorganskom obliku, uglavnom sastavljen od hidroksiapatita. Takvi su transplantati dostupni u obliku čestica različite veličine ili u blokovima.

Najčešće korišteni tvornički proizvodi su: BioOss®, Endobone®, Laddec®, Bon-Apatit®. BioOss® predstavlja najčešće korišten ksenotransplantat na našem području. Svojom je primjenom pokazao smanjenje dubine džepova, dobitak razine kliničkog pričvrstka i nove kosti. Danas je vodeći koštani graft i zapravo je standard u zbrinjavanju parodontalnih, oralnih i maksilofacijalnih koštanih regeneracija. Osim goveđe spongioze, kao transplantat se može koristiti i koraljni skelet. U tom slučaju prirodni koralj biva pretvaran u neresorptivni porozni hidroksiapatit ili u resorptivni kalcij-karbonatni skelet. Primjena takve vrste transplantata pokazala je slične rezultate kao FDDB i DFDBA (2).

Aloplastični materijali

To su koštani nadomjesni materijali. Sintetski su, inertni, anorganski, biokompatibilni i/ili bioaktivni nadomjesci

kosti. Regeneraciju parodonta potiču djelujući osteoinduktivno. Nije dokazano da takvi materijali mogu stimulirati stvaranje novog cementa. Temeljem toga, aloplastične materijale koristimo samo kao sredstva koja će popuniti defekt, dok se za regeneraciju preporučuje korištenje drugih materijala.

U skupinu aloplastičnih materijala spadaju:

- Hidroksiapatit,
- Beta-trikalcij-fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$),
- Polimeri,
- Bioaktivna stakla (biostakla).

Hidroksiapatit na tržište dolazi u dva oblika; kao čestice neresorptivne keramike (Periograf®, Calcitite®) i kao čestice resorptivne keramike (OsteoGraf/LD®). Podaci ljudskih histoloških nalaza upotrebom su hidroksiapatita pokazali ograničeno stvaranje kosti, ali novi pričvrstak nije uvijek bio stvoren. Većina čestica keramike biva okružena vezivom, dok je veći dio korijena prekriven dugim spojnim epitelom. Beta-trikalcij-fosfat je aloplastični materijal koji se vrlo brzo resorbira ili se nalazi unutar vezivnog tkiva i dovodi do minimalnog stvaranja kosti bez prave regeneracije kosti. Tvornički proizvodi su Synthograft®, CerosTPC® i dr.

Polimeri dolaze također u dva oblika; kao neresorptivni kopolimer od polimetil-

metakrilata (PMMA) i polihidroksiletimetakrilata (PHEMA) prekriven kalcij hidroksidom koji se obično naziva HTR (HTR®) i polimer-resorptivne polilaktične kiseline -PLA(Driloc®) (2). Brojni su autori dokazali kako postavljanje takvih polimera u koštane defekte ne dovodi do regeneracije parodonta što opet potvrđuje činjenicu da su to materijali koji prvenstveno popunjavaju defekte. Istraživanje na interproksimalnim vertikalnim koštanim defektima upotrebom jednog od proizvoda polimera (BioPlant®HTR®) rezultiralo je značajnom redukcijom dubine sondiranja kada su ti defekti uspoređeni s defektima liječenim samo otvorenim čišćenjem i poliranjem korjenova. Time je također potvrđeno kako je spomenuti materijal biokompatibilan, lagan za rukovanje i koristan za tretiranje parodontnih koštanih defekata (4).

Biostakla su aloplastični materijali koji se sastoje od SiO_2 , Na_2O i P_2O_5 . Resorbiraju se ili se ne resorbiraju što ovisi o omjeru sastojaka. Karakteristika im je da prilikom izlaganja tkivnim tekućinama na površini stvaraju dvostruki sloj silicijevog gela i kalcij-fosfata. Kroz taj sloj materijal potiče adsorpciju i koncentraciju proteina koju nadalje koriste osteoblasti kako bi stvorili izvanstanični koštani matriks koji bi mogao potaknuti stvaranje kosti. Izrazito



Slika 13. Preparati beta-trikalcij-fosfata - Ceros® TCP, SyntoGraft®



Slika 14 i 15. SyntoGraft® - zamiješan i postavljen u defekt



Slika 17. PerioGlas® - tvornički preparat bioaktivnog stakla



Slika 18. PerioGlas® - tvornički preparat bioaktivnog stakla



Slika 16. Preparat polimera -- Bioplant® HTR®

su alkalični zbog čega djeluju antibakterijski i protuupalno. Međutim, unatoč takvim svojstvima nije se dokazalo da biostakla mogu potaknuti pravu regeneraciju parodonta. Najčešće dovodimo do cijeljenja dugim spojnim epitelom uz ograničeno stvaranje kosti. Tvornički su proizvodi: PerioGlas®, BioGran® (2).

najčešće su načinjene od politetrafluoretilena. Relativno su krute i iz tog se razloga mogu koristiti za sve vrste defekata jer ne postoji mogućnost da kolabiraju u defekt. Zbog te tvrdoće rijetko se koriste u regenerativnoj kirurgiji, ali su zato zlatni standard u vođenoj regeneraciji kosti (engl. guided bone regeneration - GBR). Ne resorbiraju se pa ih je potrebno ukloniti drugom operacijom; 4 do 6 tjedana nakon prvog postavljanja. Tvornički proizvodi su: Gore-Tex®, Gore-Tex-Ti® i dr..

Sintetske resorptivne odnosno bioapsorptivne membrane obično su načinjene od polilaktične kiseline ili kopolimerapolilaktične i poliglikolne kiseline. One su biokompatibilne i nisu inertne, te ih nije potrebno uklanjati drugom operacijom jer se resorbiraju. Razgrađuju se hidrolizom, a iz organizma se izlučuju Krebsovim ciklusom u obliku vode i ugljikova (IV) oksida. Tvornički proizvodi su: Vicryl®, Guidor®, Resoult®, Atrisorb®, AtrisorbFF®, Ossequest®.

Prirodne biorazgradive membrane su također resorbirajuće membrane. Prema tome, također nije potrebna druga operacija njihova uklanjanja. Takve se membrane resorbiraju zbog enzimske aktivnosti makrofaga i polimorfonuklearnih leukocita. Načinjene su od kolagena goveđeg ili svinjskog porijeka.

Tvornički proizvodi: Bio-Gide®, Biomend®, Alloderm® (1). Usporedbom membrane načinjene od politetrafluoretilena i kolagene membrane dokazano je kako je kolagena membrana koristan materijal za regenerativnu terapiju klase II funkcija defekata u ljudi jer je nakon 12 mjeseci od tretmana bio vidljiv značajan dobitak kosti u vertikalnoj dimenziji; statistički značajniji nego kod defekata liječenih politetrafluoretilenskim membranama (5). Naročito dobri rezultati mogu se postići kombinacijom membrane i nekog koštanog materijala. Histološki je dokazana značajna regeneracija, prije svega u vidu dobitka kosti (6).

Osim takvih tvornički izrađenih membrana, postoji i individualna imedijatna membrana koju parodontolog može izraditi sam u ordinaciji. Radi se o tzv. Atrisorb/Atrigel tehnologiji; praktičnoj, resorptivnoj i konfekcijskoj membrani. Atrigel tehnologija omogućuje stvaranje polimera različitih vremena resorp-

Membrane

Vođena regeneracija tkiva je regenerativna terapija parodontoloških defekata koja se provodi upotrebom membrana koje služe kao barijere osiguravajući da se površina korijena ponovno nastani stanicama (2). U upotrebi je nekoliko vrsta membrana; sintetske neresorptivne, sintetske resorptivne i prirodne (biorazgradive) membrane. Optimalna membrana treba biti sigurna (tj. da ne prenosi bolesti), biokompatibilna (da nije toksična niti imunogena), treba biti sposobna za adaptaciju na korijen/kost, čvrsta (da ne kolabira u defekt), permeabilna (da propušta važne molekule, a ne stanice), treba integrirati s tkivom, treba držati mjesto (pouzdana dugotrajnost), kontrolirano voditi do biodegradacije te treba sadržavati antimikrobne, biostimulirajuće i druge dodatke (1). Prvi puta vođenu regeneraciju tkiva membranom izveo je Nyman sa suradnicima 1982. godine.

Sintetske neresorptivne membrane



Slika 19. Sintetska neresorptivna membrana – Gore-Tex®



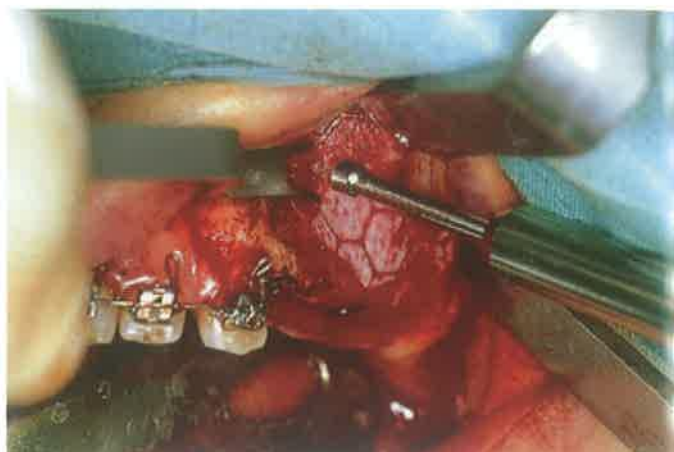
Slika 20. Sintetska resorptivna membrana - Vicryl® (može kolabirati zbog mekoće pa se defekt prethodno mora ispuniti nekim koštanim nadomjesnim materijalom)



Slika 21. Sintetska resorptivna membrana - Atrisorb® (može se koristiti u tekućem obliku, izravno iz tube, aplicirati, oblikovati vlažnom vaticom i polimerizirati)



Slika 23. Prirodna resorptivna membrana načinjena od svinjskog kolagena – Bio-Gide®- Perio-System®



Slika 22. Postavljanje Osseoquest® membrane (ima dugo vrijeme resorpcije od 6 mjeseci pa je namijenjena isključivo za GBR)

cije. Membrana se radi iz Atrisorba-praškastog polilaktida u tekućem nosaču koji u vlažnim uvjetima, što je najčešće 0,9% NaCl ili tkivna tekućina, stvara membranu. Stvorena membrana garantira barijeru tijekom najmanje 20 tjedana. Prije stavljanja takve membrane defekt je potrebno ispuniti nekim koštanim materijalom ili aloplastičnim materijalom (1).

Bioaktivni agensi

Za potpunu regeneraciju parodontnog tkiva potrebni subbioaktivni agensi: pluripotentne stanice, izvanstanični matriks, proteini matriksa, sistemski hormoni, faktori diferencijacije i faktori rasta (1). Faktori rasta su polipeptidi; mitogene signalne molekule koje utječu na rast i funkciju različitih stanica. Djeluju na regeneraciju parodonta potičući proliferaciju, kemotaksiju, diferencijaciju i produkciju proteina izvanstaničnog matriksa. Važni faktori rasta/signalne molekule su: PDGF, IGF, TGFb, BMP,FGF. Koštani matriksni proteini (danas komercijalno dostupni BMP-2 i BMP-7) su faktori rasta koji pokazuju

potencijal kao terapijska sredstva za potporu u cijeljenju i regeneraciji parodontnih rana u raznim kliničkim ispitivanjima. Utječu na proliferaciju, kemotaksiju i diferencijaciju stanica epitela, kosti i vezivnog tkiva (7).

Tvornički proizvod faktora rasta GEM-21S® razvijen je korištenjem inovativnih principa inženjerstva tkiva koji kombiniraju bioaktivne proteine (visoko pročišćeni rekombinantni humani trombocitni faktor rasta, rhPDGF-BB) s osteokonduktivnim matriksom (beta-trikalcij-fosfat, β -TCP). To je u cijelosti sintetički sistem nadomjeska indiciran za tretiranje parodontnih defekata uključujući intrakoštane defekte, furkacijske defekte i gingivne recesije povezane s parodontnim defektom. Stvoren je kako bi stimulirao cijeljenje tkiva i koštanu regeneraciju jer pokreće kaskadu molekularnih događaja kada je implantiran i taj se slijed nastavlja čak i nakon implantacije kada nestane PDGF (trombocitni faktor rasta). PDGF, sadržan u GEM 21S, široko je djelujući faktor rasta te značajno povećava proliferaciju i migraciju osteoblasta i drugih stanica parodonta. PDGF često se naziva

i prirodnim agensom za cijeljenje rana. GEM 21S potiče regeneraciju kosti, cementa i parodontnog ligamenta, pruža više radiografski vidljivog dobitka kosti, veći dobitak u razini kliničkog pričvrstka i brže cijeljenje (8).

Tvornički proizvod koji u sebi sadrži vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) je Angiostad®. To je hidrogel kolagena tipa 1 koji apliciran na kost potiče angiogenezu, odnosno stvaranje novih kapilara koje proraštaju kroz biomaterijal pri vođenoj regeneraciji kosti. Neo-angiogeneza ključan je faktor za daljnji proces regeneracije kosti. Korištenje ovog proizvoda preporuča se kod većih koštanih defekata, horizontalnih i vertikalnih augmentacija, podizanja dna maksilarnog sinusa i dr. Angiostad se ne miješa sa autolognom kosti, već se aplicira direktno na kost, a preko njega se aplicira drugi biomaterijal (9). In vitro istraživanja pokazala su kako takva vrsta proizvoda može biti odgovarajući dodatak za ubrzanje oseointegracije koštanih nadomjestaka budući da povećava proizvodnju mezenhimalnih matičnih stanica koštane srži te TGF- β i potiče migraciju endotelnih



Slika 24 i 25. Postavljena Bio-Gide® membrana



Slika 26. Prirodna resorptivna membrana načinjena od govedeg kolagena - BioMend®



Slika 27. Prirodna resorptivna membrana načinjena od govedeg kolagena - BioMend®



Slika 28. Postavljena BioMend® membrana



Slika 29. Prirodna resorptivna membrana načinjena iz kolagena ljudske kože - AlloDerm®

stanica (10).


Plazma bogata trombocitima sadrži mnogo trombocita sa velikom količinom trombocitnog faktora rasta (PDGF) i transformirajućeg faktora rasta (TGFβ). P-15 je sintetski polipeptid u obliku govedeg granulata, dok Emdogain predstavlja pročišćeni kiseli ekstrakt svinjskog porijekla koji sadrži derivate caklinskog matriksa (1).

Emdogain u pravom okruženju djeluje povoljno na stvaranje cementa, ligamenta i kosti i jedini je proizvod za sada kojim je moguće postići stvarnu regeneraciju parodonta što je potvrđeno brojnim istraživanjima na humanim histološkim uzorcima. On imitira biološki slijed događaja za vrijeme prvotnog razvoja parodonta. Primjenjuje se nakon prethodnog tretiranja površine korijena EDTA-om. Proteini caklinskog matriksa na staničnoj razini djeluju na stanice pričvrstka i kemotaksiju, staničnu proliferaciju i preživljenje, ekspresiju transkripcijskih faktora, ekspresiju faktora rasta, citokina, sastojaka ekstracelularnog matriksa i drugih makromolekula te ekspresiju molekula uključenih u regulaciju koštane remodelacije (7).

Dokaz o odličnom učinku proteina caklinskog matriksa jest da njegovom upotrebom dolazi do značajne redukcije dubine sondiranja i povećanja razine kliničkog pričvrstka. Upotrebom proteina caklinskog matriksa u liječenju defekata supraalveolarnog tipa dokazan je veći dobitak pričvrstka i smanjenje dubine džepova u usporedbi s defektima koji su liječeni operacijom odizanja reznja bez upotrebe proteina caklinskog matriksa (11). Istraživanjem Trombellia i Farina dokazano je da je upotreba proteina caklinskog matriksa samog ili u kombinaciji s nekim nadomjeskom efektivna za tretiranje intrakoštanih defekata i da su klinički rezultati dugoročno stabilni. Korištenje još nekog koštanog materijala dodatno poboljšava izgled povoljnog kliničkog ishoda tretmana s proteinima caklinskog matriksa (12). Korištenje rekombinirane ljudske plazme bogate trombocitima i P-15 s koštanim materijalom pokazuje koristan efekt na intrakoštane defekte. Suprotni su rezultati dokazani za kombinaciju plazme bogate trombocitima i koštanog nadomjeska. Ograničeni su dokazi potpore korištenja bioaktivnih agensa

samih ili u kombinaciji s graftom/GTR u tretiranju furkacijskih defekata. Faktori diferencijacije određuju fenotip stanice. Oni pretvaraju pluripotentne matične stanice u zrele, funkcionalne stanice i pod utjecajem koštanih morfogenetskih proteina potiču razvoj osteoblasta i nediferenciranih stanica mezenhima.

Zaključak

Regenerativni materijali omogućuju nam reparaciju nastalih defekata i iz tog su razloga nezamjenjivi dio regenerativne parodontne kirurgije. Najpovoljniji regenerativni materijal za potpunu regeneraciju parodontnih struktura jesu proteini caklinskog matriksa. Njihovom upotrebom zagarantirani su značajni i dugotrajni klinički rezultati. 



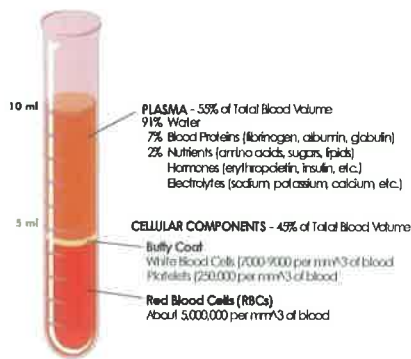
Slika 30. AlloDerm® membrana u defektu



Slika 31. Humani trombocitni faktor rasta – GEM 21s®



Slika 32. Prikaz postupaka operacije koštanog defekta i primjena Emdogaina



Slika 33. Sastav plazme bogate trombocitima



Slika 34. Plazma bogata trombocitima

LITERATURA

01. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. Parodontologija. 3th ed. Zagreb: Naklada Slap; 2009.
02. Lindhe J. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4th ed. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004.
03. Orsini M, Orsini G, Benlloch D, Aranda JJ, Sanz M. Long-term clinical results on the use of bone-replacement grafts in the treatment of intrabony periodontal defects. Comparison of the use of autogenous bone graft plus calcium sulfate to autogenous bone graft covered with a bioabsorbable membrane. J Periodontol. 2008;79(9):1630-7.
04. Prakash S, Sunitha J, Abid S. Evaluation of HTR polymer (Bioplant®HTR®) as a bone graft ma-

05. Pruthi VK, Gelskey SC, Mirbod SM. Furcation therapy with bioabsorbable collagen membrane: a clinical trial. J Can Dent Assoc. 2002;68(10):610-5.
06. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials-biological foundation and preclinical evidence. J Clin Periodontol. 2008;35(Suppl. 8):106-116.
07. Chen M, Zhang J, Zhang M, An J, Chen F, Wu Z. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. Biomaterials. 2010;31:7892-7927.
08. Available from: <http://www.osteohhealth.com/GEM21S.aspx>

09. Available from: <http://www.novodent.hr/view.asp?idp=33&c=52>
10. Bellone G, Scirelli T, Emanuelli G. Osteo-promoting activity of OSTEOPLANTANGIOSTAD in vitro. Minerva Stomatol. 2008;57(4):189-98.
11. Jentsch H, Purschwitz R. A clinical study evaluating the treatment of supra-alveolar-type defects with access flap surgery with and without an enamel matrix protein derivative: a pilot study. J Clin Periodontol. 2008;35:713-8.
12. Trombelli L, Farina R. Clinical outcome with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. J Clin Periodontol. 2008;35:117-35.