

Primjena čimbenika rasta u regenerativnoj parodontnoj kirurgiji

Darja Makrić¹, David Opšivač¹

Mia Lujó, dr. med. dent.²

doc. dr. sc. Darko Božić³, Larisa Musić, dr. med. dent.³

[1] studenti 5. godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] diplomirala u akademskoj godini 2014./2015.

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

Fiziološka pregradnja kosti usklađeni je proces izmjeničnih faza resorpcije i stvaranja kosti. Kontrolirana je različitim signalnim mehanizmima te stanicama poput osteoklasta i osteoblasta, fibroblasta te imunoloških stanica T- i B-limfocita i makrofaga (1). Parodontitis podrazumijeva upalni proces koji zahvaća potporna tkiva zuba te posljedično dovodi do gubitka vezivnog tkiva i kosti te apikalne migracije spojnog epitela. Inicijalnom (kauzalnom, nekirurškom) terapijom uklanja se bakterijski biofilm, primarni uzrok upale, čime se postiže rezolucija upalnih promjena. Kod uznapredovale parodontne bolesti inicijalnom terapijom neće se postići *restitutio ad integrum* (povrat u prijašnje stanje, potpuno ozdravljenje); zbog progresivne, patološke koštane i vezivnotkivne resorpcije potporno tkivo zuba je reducirano, što kao posljedicu može imati gubitak zubi te su mogući zaostali koštani defekti (2, 3).

U korektivnoj (druga faza, kirurška faza) fazi liječenja, nakon temeljite evaluacije do tada postignutih rezultata, ako je to potrebno, u liječenje se uključuje parodontna kirurgija. Primarni cilj parodontne kirurgije jest eliminacija preostalih infektivnih džepova dubljih od ≥6mm koji nisu adekvatno zacijelili nakon inicijalne terapije. Gingivektomija i apikalno pomaknuti režanj s konturiranjem kosti resektivne su kirurške metode kojima su se tradicionalno eliminirali duboki džepovi, dok se danas nastoji regenerativnim kirurškim postupcima rekonstruirati one dijelove potpornog sustava zuba koji su izgubljeni (3, 4).

Regenerativna medicina i tkivni inženjering

Regeneracija jest pojam koji se može definirati kao "ponovno stvaranje ili uspostavljanje izgubljenog ili oštećenog dijela na način da se građa i funkcija izgubljenih ili oštećenih tkiva potpuno obnove" (5). Sukladno toj definiciji, regeneracija parodonta podrazumijevala bi niz događaja koji uključuju stimulaciju diferencijacije stanica u cementoblaste na površini korijena i osteoblaste alveolarne kosti okrenutih spram koštanog defekta te regeneraciju tih tkiva. Fibroblasti parodontnog ligament trebaju proizvesti kolagene fascikule koji se ulazu u regenerirana tvrda tkiva cementa i kosti te se time postiže novonastalo tkivo koje podupire zub.

Relativno nova istraživačka grana tkivnog inženjeringa i regenerativne medicine (eng. *tissue engineering/regenerative medicine*, TE/RM) usmjerena je na pronalazak načina i materijala za postizanje regeneracije te u tu svrhu objedinjuje interdisciplinarna područja medicine, kemije, kemije materijala, molekularne i stanične biologije te tehnologije proizvodnje (6). Prvi je put pojam "regenerativna medicina" upotrijebio, ne tako davne 1992. godine, Leland Kaiser u svome članku o tehnologijama budućnosti i utjecaju koje će one imati na poslovanje bolnica te je ustvrdio kako će se "razviti nova grana medicine čiji će zadatak i pokušaj biti promijeniti napredovanje kroničnih bolesti te regenerirati organske sustave koji zakazuju ili propadaju".

Parodontološki regenerativni terapijski postupci kao cilj imaju pobo-

ljšati kratkoročni i dugoročni klinički ishod kompromitiranih zubi s dubokim džepovima (vezanima uz duboke intrakoštane defekte) i/ili reduciranom potporom parodonta. Osnovni ciljevi regenerativne terapije su osigurati: 1. dobitak pričvrška i kosti kod izrazito kompromitiranog zuba, 2. smanjenje dubine džepa i 3. minimalnu recesiju gingive, a to se pokušava ostvariti upotrebom kosti i koštanih nadomjesnih materijala, upotrebom membrana, primjenom biološki aktivnih tvari (proteina matriksa te čimbenika rasta i diferencijacije) ili kombinacijom navedenog (7).

Biološki aktivne tvari

Biološki medijatori široka su skupina biološki aktivnih tvari koji se trenutno najviše istražuju i smatraju najperspektivnijima za upotrebu u tkivnom inženjeringu (8). Oni se ugrubo mogu kategorizirati u čimbenike rasta, matične stanice i tvari koje se koriste u genskoj terapiji (Tablica 1).

Cjelokupna regeneracija parodontnog tkiva – cementa, parodontalnog ligamenta, kosti i gingive – uvjetuje zajedničko djelovanje pluripotentnih stanica, ekstracelularnog matriksa, sustavnih hormona, čimbenika rasta, određenih proteina matriksa i signalnih molekula. Napredovanja na području stanične i molekularne biologije otkrila su mnoštvo bioloških medijatora (signalnih molekula) koji podupiru cijeljenje rana i regeneraciju te iniciraju *de novo* formiranje tkiva.

Čimbenici rasta i diferencijacije (eng. *growth factors*) su mitogene signalne molekule (polipeptidi), koji na različite

Tablica 1. Biološki medijatori koji se koriste u tkivnom inženjeringu. Preuzeto i prilagođeno iz (10).

BIOAKTIVNE TVARI		
FAKTORI RASTA	MATIČNE STANICE	GENSKA TERAPIJA
EMD (caklinski matriksni derivat)	koštane mezenhimalne matične stanice	osteoprotegerin
BMPs (koštani morfogenetski proteini)	stanice koncentrata koštane srži	BMP-2 (koštani morfogenetski protein-2)
PDGF (trombocitni faktor rasta)		BMP-7 (koštani morfogenetski protein-7)
FGF-2 (fibroblastni faktor rasta-2)		
Teriparatid		
GDF-5 (faktor rasta i diferencijacije-5)		

načine mogu utjecati na rast i funkciju stanica te regulaciju staničnih događaja vezanih uz procese cijeljenja i regeneracije – iz tog se razloga i nazivaju biološkim medijatorima. Nakon što se čimbenici rasta vežu uz receptore određene stanice, pokreće se niz unutarstaničnih signalnih puteva što dovodi do aktivacije gena i posljedično tome do promjene aktivnosti stanice i njihovog fenotipa (pretvarajući pluripotentne stanice u zrele, funkcionalne). Cijeli je proces, naravno, veoma složen i reguliran sustavom povratnih sprega koji uključuju druge čimbenike rasta, enzime i proteine (9). Neki od važnijih čimbenika koji se koriste u parodontološkom tkivnom inženjeringu su: trombocitni čimbenik rasta (eng. *platelet-derived growth factor* - PDGF), transformirajući čimbenik rasta β (eng. *transforming growth factor* β – TGF- β), koštani morfogenetski proteini (eng. *bone morphogenetic proteins* - BMPs), fibroblastni čimbenik rasta-2 (eng. *fibroblast growth factor-2* - FGF-2), vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. *vascular endothelial growth factor* - VEGF) te derivati caklinskog matriksa (eng. *enamel matrix derivative* - EMD) (10). U prostoru parodontnog ligamenta postoje mezenhimalne stanice koje se mogu diferencirati u zrele stanice poput cementoblasta ili osteoblasta te je na tome i temeljena klinička pretpostavka da je upotrebom čimbenika rasta moguća stimulacija regeneracije parodonta.

PDGF – eng. *platelet derived growth factor*

Trombocitni čimbenik rasta glavni je mitogeni čimbenik (potiče diobu stanica) u krvnom serumu sisavaca, a

ispušta se tijekom procesa zgrušavanja nakon ozljede mekih ili tvrdih tkiva iz, kako mu i samo ime sugerira, krvnih pločica, trombocita. Potiče i pokreće različite stanične procese, od mitogeneze stanica mezodermnog porijekla (srednji zametni listić), povećane izvanstanične matriksne sinteze te kemotaksije i aktivacije neutrofila, monocita i fibroblasta.

Trombocitni faktor rasta igra ključnu ulogu u cijeljenju parodontnog tkiva i jedan je od najistraživanijih čimbenika rasta u tu svrhu. Krajem 80-ih Lynch i suradnici objavili su članak o istraživanju na animalnom modelu ustvrdivši kako trombocitni čimbenik rasta potiče regeneraciju parodontnih tkiva (11). Od tada pa do danas objavljen je niz istraživanja koji su detaljnije objasnili mehanizme djelovanja i njegovu potencijalnu kliničku korist. Marx i suradnici 1998. godine predložili su upotrebu autoložnog trombocitnog koncentrata u svrhu upotrebe koncentriranije količine ovog čimbenika rasta. Klinički veoma praktična gel forma PRFa (eng. *platelet rich plasma*), do koje dolazi zbog zgrušavanja potaknutog kalcijevim ionima i konverzije iz fibrinogena u fibrin, bogata je koncentracijama čimbenika rasta iznad fizioloških zbog aktivacije trombocita uslijed centrifugiranja, i njihova otpuštanja PDGFa, ali i TGF- β a, IGFa i drugih (12).

Razvoj i napredak u rekombinantnoj tehnologiji omogućio je kontroliranu sintezu proteina čimbenika rasta te posljedično proizvodnju koncentriranih i pročišćenih molekula u velikim količinama i komercijalizaciju takvih pripravaka. Rekombinantni humani trom-

bocitni čimbenik rasta (eng. *recombinant human PDGF*) prvi je rekombinantni protein odobren od strane američke agencije za hranu i lijekove (FDA) te je isprva bio odobren za liječenje kroničnih ulkusa stopala kod dijabetičara (13), a kroz široku upotrebu posljednjih 10-ak godina potvrđena je njegova sigurnost i učinkovitost u regeneraciji mekih tkiva. Kemijski gledano, PDGF je dimerni glikoprotein, a može biti u jednom od tri strukturna oblika, ovisno o tipu lanca; glikoproteinski homodimeri PDGF-AA i PDGF-BB ili glikoproteinski heterodimer PDGF-AB. RhPDGF koji se koristi u regenerativne terapijske svrhe ima dva B lanca (-BB) te se iz tog razloga u literaturi može naći naveden kao rhPDGF-BB.

U regenerativnoj parodontnoj terapiji visoko pročišćeni rekombinantni humani trombocitni čimbenik rasta (rhPDGF) pokazao je bolje rezultate pri tretiranju intrakoštanih defekata i regeneraciji alveolarne kosti u odnosu na standardne kirurške postupke. Brojna istraživanja dokazala su prisustvo receptora za PDGF na površini stanica parodontnog ligamenta i alveolarne kosti, čime je dokazan njegov stimulirajući učinak na proliferaciju i kemotaksiju tih stanica. Kliničke studije iz 2005. godine i njezin nastavak iz 2013. godine pokazale su kako upotrebom PDGFa u kombinaciji s matriksom β -trikalcijske fosfate dolazi do klinički vidljivih poboljšanja u vidu stvaranja nove kosti, cementa i parodontnog ligamenta te da ta kombinacija promovira dugoročne stabilne radiografske i kliničke rezultate (14).

Kombinacija visoko pročišćenog rekombinantnog humanog trombocitnog čimbenika rasta s osteokonduktivnim matriksom, β -trikalcijskom fosfatom, na tržištu se nudi kao komercijalni preparat GEM 21S® (Osteohealth, Boston, MA). Koristi se za stimuliranje regeneracije kosti kod tretiranja parodontnih defekata kao što su intrakoštani defekti, furkacijski defekti i gingivalne recesije povezane s parodontnim defektom. Kao što je već spomenuto, PDGF ima snažan mitogeni i kemotaktički učinak na osteoblaste, cementoblaste i

stanice parodontnog ligamenta te iz tog razloga značajno povećava proliferaciju i migraciju stanica parodonta, dok matriks služi za fizičko popunjavanje defekta i kao "skela" stanica za migraciju. Nakon što se preparat aplicira, PDGF se otpušta iz nosača, veže na specifične receptore stanica parodonta te započinje kaskadnu reakciju (14).

TGFβ nadobitelj čimbenika rasta (BMP, GDF-5)

Koštani morfogenetski proteini (BMP) skupina su signalnih molekula koje pripadaju velikoj obitelji transformirajućih čimbenika rasta β (TGFβ), u koju pripadaju i aktivini, inhibini, čimbenici rasta i diferencijacije (eng. growth differentiation factors – GDFs), neurotrofni čimbenici porijeklom iz glije (eng. glial derived neurotrophic factors – GDNFs) i anti- Müllerov hormon. Inicijalno je otkrivena važna uloga BMPa u nastanku kosti, međutim sada je poznato kako su veoma bitna karika u razvoju svih organskih sustava. Naime, sredinom 60ih u Scienceu je prvi put objavljen znanstveni članak o njihovoj sposobnosti poticanja ektopičnog (ne-skeletna mjesta) stvaranja kosti (15). Tek 20ak godina kasnije, kad su po prvi put različite vrste koštanih morfogenetskih proteina tipizirale i klonirane, mogli su se pojedini proteini individualno biokemijski analizirati. Od prvotnog otkrića njihove uloge u stvaranju kosti, pokazalo se kako djeluju na veoma različite vrste stanica i stanične procese, a imaju i veoma važnu ulogu morfogena u embriogenezi i razvoju te reguliranju homeostaze odraslih tkiva (16, 17). BMP može različito utjecati na stanice, kemotaktično, mitogeno i/ili kao čimbenik diferencijacije, ovisno o svojoj koncentraciji. Mogu potaknuti diferencijaciju progenitornih mezenhimalnih stanica i u hondroblaste i osteoblaste, zbog čega se smatra kako imaju ulogu i u indirektnom (membranozni tip okoštavanja) i indirektnom (enhondralnom) formiranju kosti (17).

Rekombinantna tehnologija omogućila je proizvodnju BMPova u velikim količinama za proučavanje (i kasnije komercijalnu upotrebu), s obzirom da

se identifikacija osteogenih proteina u koštanom matriksu pokazala iznimno teškom zbog toga što su veoma male količine tih proteina čvrsto vezane za organske i anorganske komponente izvanstaničnog koštanog matriksa. 2002. godine američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je rekombinantni BMP-2 i BMP-7 za kliničku upotrebu u svrhu koštane regeneracije u ortopediji, dok je BMP-2 odobren i za postupke poput podizanja dna sinusa i regeneraciju ekstrakcijske alveole.

McKay i suradnici su 2007. godine objavili jedan od prvih preglednih članaka o upotrebi i kliničkoj uspješnosti preparata INFUSE® Bone Graft, kombinaciji rhBMP-2 i resorbirajućeg nosača u vidu kolagene spužve (eng. absorbable collagen sponge (ACS) carrier), u ortopedskoj kirurgiji i primjeni u maksilofacijalnoj regiji. Zaključeno je kako kombinacija rhBMP-2/ACS potiče značajno stvaranje kosti nakon podizanja dna sinusa i augmentacije alveolarnog grebena, pogodno za kasniju implantaciju. Histološki gledano, kost stvorena nakon primjene ovog preparata biološki je slična prirodnoj kosti te je pogodna za oseointegraciju implantata i kasnije funkcijsko opterećenje (18).

Sustavnim preglednim člankom, objavljenim prošle godine, de Freitas i suradnici potvrdili su kako upotreba kombinacije rhBMP-2/ACS daje klinički značajne rezultate u stvaranju kosti prilikom podizanja dna maksilarnog sinusa, neovisno o koncentraciji rhBMP-2, iako je statistički značajniji dobitak kosti ipak nakon aplikacije autogene kosti. Nakon ekstrakcija, kombinacija rhBMP-2/ACS osigurava očuvanje visine alveolarnog grebena, uz povećanje njegove širine, zaključeno je u članku (19).

Malo je istraživanja rađenih s BMP-7 i sva su eksperimentalne naravi; van den Bergh i suradnici primijenili su ih u kombinaciji s kolagenom spužvicom za podizanje dna sinusa, dok su Corinaldesi i suradnici BMP-7 miješali s deproteiniziranom kosti, u oba slučaja s ograničenim rezultatima (20, 21).

Čimbenik diferencijacije i rasta-5

(eng. growth differentiation factor – GDF-5) također pripada obitelji signalnih molekula transformirajućih čimbenika rasta beta (TGFβ) te ima primjenu i u regenerativnoj parodontnoj kirurgiji jer inducira stvaranje parodontnog ligamenta, cementa i alveolarne kosti (22). Koch i Windisch proveli su klinička istraživanja o upotrebi rhGDF-5 u kombinaciji s β-trikalcij fosfatnim nosačem za podizanje dna maksilarnog sinus te regeneraciji dubokih intrakoštanih defekata. Kombinacija rhGDF-5/β-TCP postigla je slične rezultate radiografski procijenjenog dobitka kosti nakon 3 i 4 mjeseca cijeljenja te u usporedbi s kombinacijom β-TCP-autologna kost, a dokazana je i sigurnost za kliničku sistemnu upotrebu (23). Upotrebom kombinacije rhGDF-5/β-TCP kod dubokih intrakoštanih defekata došlo je do značajnog poboljšanja u vidu smanjenja dubine sondiranja i dobitka pričvrstka, međutim dobitak se nije pokazao kao statistički značajan u usporedbi s klasičnim otvorenim struganjem i poliranjem korjenova (24).

FGF-2

Fibroblastni čimbenik rasta-2 (FGF-2) stimulira proliferaciju različitih vrsta stanica (fibroblasti, osteoblasi, vaskularne endotelne stanice, epidermalne stanice) te ima visoku angiogenu aktivnost i mitogeno djeluje na mezenhimalne stanice parodonta. U obliku spreja za topikalnu primjenu (Fiblast® Spray – rhFGF-2) odobren je za liječenje dekubitusa kod pacijenata koji dugo trajno leže te kožnih ulkusa (uključujući i uzrokovanih opekotinama). Promovira proliferaciju i migraciju mezenhimalnih stanica, neovaskularizaciju kroz proliferaciju stanica krvnih žila i formacije novih kapilara, a suprimira nastanak hipertrofičnih ožiljaka i pospješuje proces ožiljkavanja.

FGF-2 značajno stimulira neogenezu alveolarne kosti, cementa i parodontnog ligamenta bez izazivanja abnormalnih učinaka poput resorpcije korijena ili ankiloze. Istraživanja na životinjskim modelima (na psima vrste beagle i ne-humanim primatima) pokazala su kako je FGF-2 učinkovit u regen-

eraciji parodontnih tkiva (25). Upotreba kombinacije rhFGF-2 i 3% HPC (hidroksipropilceluloza) nosača kod pacijenata s dvo- i trozidnim vertikalnim intrakoštanim defektima pokazala je značajno povećanje u porastu alveolarne kosti, iako nije dokazana statistički značajna razlika spram upotrebe isključivo HPCa (26). U najnovijoj studiji, objavljenoj u veljači 2016. godine, Cochran i suradnici potvrdili su kako je rh-FGF-2 u kombinaciji s drugim nosačem, β -TCP, siguran za upotrebu te daje poboljšane rezultate liječenja intrakoštanih defekata (27). Uspoređena je i učinkovitost rhFGF-2 (trafermin) i proteina caklinskog matriksa (eng. *enamel matrix derivative*, EMD) u liječenju intrakoštanih džepova te se rhFGF-2 pokazao superioran spram EMDa usporedbom linearnog rasta alveolarne kosti nakon 36 tjedana (28).

EMD

Uloga matriksnih proteina cakline (eng. *enamel matrix derivatives* - EMD) veoma je važna za razvitak acelularnog cementa te se upravo na toj spoznaji temelji njihova upotreba u regenerativnoj parodontologiji. Spoznalo se da za vrijeme nicanja zubi stanice Hertwigove ovojnice odlažu na površinu dentina proteine caklinskog matriksa koji induciraju preobrazbu matičnih stanica u cementoblaste te ih potiču na stvaranje acelularnog cementa. Formirani sloj acelularnog cementa služi kao signal fibroblastima za stvaranje kolagenih vlakana koja se umeću u sloj cementa. Proteini caklinskog matriksa imaju, dakle, veliku sposobnost regeneracije tkiva i diferencijacije matičnih stanica u stanice parodonta budući da imitiraju biološki slijed događaja za vrijeme razvoja parodonta (29). Najvećim dijelom caklinski matriksni proteini su iz skupine amelogenine, obitelji hidrofobnih proteina koji sačinjavaju čak 90% organsko dijela caklinskog matriksa. O funkcijskoj važnosti ovih proteina svjedoči i činjenica da je dokazano kako su evolucijski veoma dobro očuvani i nepromijenjeni. U ne-amelogenine, općenitiji pojam za skupinu proteina velike molekularne mase, pripadaju prolinom bogati ename-

lini, tuftelini i tuft protein (30). Komer-cijalno dostupan proizvod caklinskih matriksnih proteina (Emdogain®, Institut Straumann AG, Basel, Switzerland) pročišćeni je kiseli ekstrakt svinjskog podrijetla. Caklinski matriksni proteini uzimaju se iz svinjskih neeruptiranih zubnih pupoljaka.

Prije skoro 20 godina caklinski matriksni proteini prvi su put primijenjeni na ljudima za intrakoštane defekte (31), a uz njih najčešća indikacija jesu defekti furkacija i prekrivanje recesija. Po broju pacijenata najveće, multicentrično, istraživanje Tonettija i suradnika iz 2002. godine pokazalo je kako upotreba caklinskih matriksnih proteina uz otvoreno struganje i poliranje korjenova daje bolje rezultate u smislu većeg dobitka pričvrška i smanjenja dubine sondiranja u usporedbi s otvorenim struganjem i poliranjem bez njihove primjene (32). Split-mouth istraživanja također su pokazala uspješnije prekrivanje recesija (\uparrow vertikalne prekrivenosti korijena, širina keratinizirane pričvršne gingive) ako se uz tehniku koronarno pomaknutog režnja koriste i caklinski matriksni proteini (33,34). Rezultati regeneracije višezidnih intrakoštanih defekata postignuti postupkom vođene regeneracije tkiva (eng. *guided tissue regeneration* - GTR) uz membranu, i upotrebom caklinskih matriksnih proteina usporedivi su, ali se za defekte nepoduprte koštanim zidovima GTR smatra terapijskim postupkom izbora nad upotrebom isključivo caklinskih matriksnih proteina (35,36).

Čimbenici rasta budućnosti?

VEGF

U procesu regeneracije kostiju, formacije parodontnog ligamenta i ostalih struktura parodonta sudjeluje i vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) čija angiogenetska aktivnost pridonosi djelovanju ostalih medijatora rasta. VEGF ima ulogu u povećanju vaskularne permeabilnosti i formaciji novih krvnih žila (37). Bazično istraživanje pokazalo je kako FGF-2 potiče stvaranje VEGF-A (homodimer s A lancem) iz stanica PDL-a, a zajednička stimulacija FGF-

2/VEGF-A potiče endotelne stanice na produkciju tubularnih formacija. Zaključeno je kako FGF-2 i njime potaknuto stvoren VEGF-A potiče angiogenezu na mjestima gdje se aplicira FGF-2 i time stvara pogodno uvjete za parodontnu regeneraciju (38).

Neuspjeh GBR zahvata često se zna pripisati neadekvatnoj vaskularnoj potpori područja koje se pokušava regenerirati. Istraživanje na životinjskom modelu uspoređivalo je utjecaj VEGFa na neovaskularizaciju te histološki nalaz u 3 skupine; hidrogel s produljeno otpuštajućim VEGFom korišten je kao premaz za bioresorptivnu membranu te je uspoređivan s kontrolnim skupinama, skupinom u kojoj se koristio bolus VEGF-a (mnogo kraće djelovanje) i skupinom u kojoj nije uopće korišten, odnosno korištena je isključivo bioresorptivna membrana. Gustoća krvnih žila po promatranom uzorku nakon 4 tjedna pokazala se statistički značajno najvećom na mjestima gdje je korišten alginatni hidrogel, a također se pokazalo da je nakon 8 tjedana i najveće povećanje koštane gustoće i frakcije koštanog volumena u toj skupini. Autori su zaključili kako bi ta saznanja mogla imati kliničku primjenu u razvoju novih membrana i preparata koji se koriste u GBRu (39).

Teriparatide

Teriparatid jest anabolički čimbenik, strukturno sačinjen od prvih 34 aminokiselina parathormona. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila ga je za terapiju osteoporoze iz razloga što potiče ekspresiju osteoprotegerina, poznatijeg kao inhibitornog čimbenika osteoklastogeneze (eng. *osteoclastogenesis inhibitory factor* - OCIF), i posljedično aktivaciju osteoblasta (40). Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su kako ima i potencijalnu primjenu u regenerativnoj parodontologiji i implantologiji. Kliničko istraživanje na 40 ispitanika s uznapredovalim kroničnim parodontitisom, koji su kroz 6 tjedana primali injekcije teriparatida ili placebo i oralnu suplementaciju vitamina D i kalcija nakon otvorenog struganja i poliranja korjenova (bez upotrebe koštanih nadomjesnih materijala ili membrana)

pokazalo je manju dubinu sondiranja i veći dobitak pričvrstka kod pacijenta koji su primali teriparatid (41). Iako rezultati govore u prilog pozitivnom učinku teriparatida na regeneraciju parodonta, problem ovog čimbenika ostaje u načinu njegove primjene.

Zaključak

Uz eliminaciju upale koja oštećuje tkivo, "biološki potpomognuta" regeneracija izgubljenog tkiva jedna je od velikih tema budućnosti parodontologije. Regenerativna terapija ne samo da pomaže smanjiti dubinu parodontnih džepova, nego omogućava dobivanje kliničkog

pričvrška uz minimalnu recesiju gingive, što je posebice važno kad je riječ o estetskoj zoni.

Usprkos velikom broju pretkliničkih i kliničkih istraživanja i njihovih obećavajućih rezultata, upotreba čimbenika rasta za parodontalnu regeneraciju nije još uvijek u potpunosti postala standard u liječenju. Regeneracija parodonta podrazumijeva rekonstrukciju nekoliko različitih vrsta tkiva koja se nalaze u specifičnom međusobnom odnosu. Upravo ta strukturalna i funkcionalna kompleksnost parodonta zahtjeva pronalazak adekvatne kombinacije različitih čimbenika rasta i njihovih doza koje se primjenjuju u terapiji. Doze BMPa koje

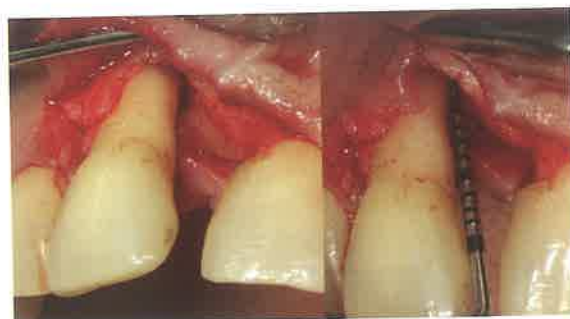
se koriste na ljudskim ispitanicima više su nego kod životinja na kojima se rade pretkliničke studije. Problem doziranja čimbenika rasta također je i u brzom opadanju njihove koncentracije nakon primjene. Rješenje tog problema jesu nosači koji bi osigurali njihovo produljeno otpuštanje, međutim u slučajevima kombinacije više čimbenika rasta (u pokušaju imitacije prirodnih događaja razvoja parodonta) treba također uzeti u obzir i različitu kinetiku otpuštanja svakog od pojedinih čimbenika. Cijena ovakvog liječenja također nije zanemarljiva što je, nažalost, još uvijek čini nedostupnom svugdje i svima. ⑥

Prikaz slučaja - primjena rhPDGF-BB kod intrakoštanog defekta gornjeg inciziva.

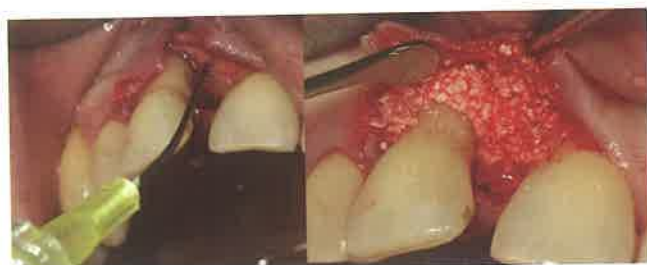
Ljubaznošću doc. dr. sc. Darka Božića.



Slika 1. Početna situacija



Slika 2. Najnepovoljniji 1- do 2- zidni defekt



Slika 3. Nakon degranulacije i obrade površine korijena nanesen je preparat PDGFa koji je pomiješan s nosačem od β -TCP



Slika 4. Primarno ušivena rana



Slika 5. Brzo cijeljenje mekog tkiva 14 dana nakon operacije



Slika 6. 7 mjeseci poslije operacije vidi se smanjenje dubine sondiranja, spontani pomak zuba u pravilniji položaj unutar zubnog luka te značajno radiografsko cijeljenje koštanog defekta

LITERATURA

- Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000; 2006;40:11-28.
- Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. *Parodontologija*. 3rd ed. Zagreb: Naklada Slap; 2009.
- Alpiste-Illueca FM, Buitrago-Vera P, de Grado-Cabanilles P, Fuenmayor-Fernandez V, Gil-Loscoso FJ. Periodontal regeneration in clinical practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11:382-92.
- Lindhe J. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 4th ed. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004.
- The American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms [Internet]. Chicago: The American Academy of Periodontology; 2001 [cited 2016 Jan 15]. Available from: <https://www.perio.org/sites/default/files/files/PDFs/Clinical%20Resources/GlossaryOfPeriodontalTerms2001Edition.pdf>
- Brouwer KM, Lundvig DM, Middelkoop E, Wagener FA, Von den Hoff JW. Mechanical cues in orofacial tissue engineering and regenerative medicine. *Wound Repair Regen*. 2015;23(3):302-11.
- Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol* 2000. 2015; 68:282-307.
- Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol* 2000. 2015; 68:182-216.
- Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11307-12.
- Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. *Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases*. *J Dent Res*. 2015.
- Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, Antoniadis HN. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*. 1989;16(8):545-8.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmel SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun; 85(6):638-46.
- Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21(5):822-7.
- Nevins M, Kao RT, McGuire MK, McClain PK, Hinrichs JE, McAllister BS, et al. Platelet-Derived Growth Factor Promotes Periodontal Regeneration in Localized Osseous Defects: 36-Month Extension Results From a Randomized, Controlled, Double-Masked Clinical Trial. *J Periodontol*. 2013; 84(4).
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965;150(3698):893-899.
- Wang RN, Green J, Wang Z, Deng Y, Qiao M, Peabody M et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis*. 2014;1(1):87-105.
- Vukicevic S, Oppermann H, Verbanac D, Janakolija M, Popek I, Curak J et al. The clinical use of bone morphogenetic proteins revisited: a novel biocompatible carrier device OSTEOGROW for bone healing. *Int Orthop*. 2014;38(3):635-47.
- McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE® Bone Graft). *Int Orthop*. 2007;31(6):729-734.
- de Freitas RM, Spin-Neto R, Junior EM, Pereira LA, Wikesjö UM, Susin C. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(Suppl1):e192-e201.
- van den Bergh JPA, ten Bruggenkate CM, Groeneveld HHJ, Burger EH, Tuinzing DB. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study. *Journal Clin Periodontol*. 2000;27(9):627-636.
- Corinaldesi G, Piersanti L, Piattelli A, Iezzi G, Pieri F, Marchetti C. Augmentation of the floor of the maxillary sinus with recombinant human bone morphogenetic protein-7: a pilot radiological and histological study in humans. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(3):247-252.
- Windisch P, Stavropoulos A, Molnár B, Szendrői-Kiss D, Szilágyi E, Rosta P, et al. A phase IIa randomized controlled pilot study evaluating the safety and clinical outcomes following the use of rhGDF-5/ β -TCP in regenerative periodontal therapy. *Clin Oral Invest*. 2012; 16:1181-1189.
- Koch FP, Becker J, Terheyden H, Capsius B, Wagner W. A prospective, randomized pilot study on the safety and efficacy of recombinant human growth and differentiation factor-5 coated onto β -tricalcium phosphate for sinus lift augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(11):1301-8.
- Stavropoulos A, Windisch P, Gera I, Capsius B, Sculean A, Wikesjö UME. A phase IIa randomized controlled clinical and histological pilot study evaluating rhGDF-5/ β -TCP for periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*. 2011; 38:1044-1054.
- Kitamura M, Nakashima K, Kowashi Y, Fujii T, Shimauchi H, Sasano T, et al. Periodontal Tissue Regeneration Using Fibroblast Growth Factor-2: Randomized Controlled Phase II Clinical Trial. *PLoS ONE*. 2008; 3(7): e2611.
- Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofujii T, et al. FGF-2 Stimulates Periodontal Regeneration: Results of a Multi-center Randomized Clinical Trial. *J Dent Res*. 2011; 90(1):35-40.
- Cochran DL, Oh TJ, Mills MP, Clem DS, McClain PK, Schallhorn RA. A Randomized Clinical Trial Evaluating rh-FGF-2/ β -TCP in Periodontal Defects. *J Dent Res*. 2016 Feb 23. pii: 0022034516632497. [Epub ahead of print]
- Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, Furuichi Y, Fujii T, Mori M. Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. *J Bone Miner Res*. 2015. doi: 10.1002/jbmr.2738. [Epub ahead of print]
- Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol*. 1997;24(9 Pt 2):658-68.
- Rathva VJ et al. Enamel matrix protein derivatives: role in periodontal regeneration. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2011.
- Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect: a case report. *J Clin Periodontol*. 1997;24(9 Pt 2):693-696.
- Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(4):317-25.
- Castellanos A, de la Rosa M, de la Garza M, Caffesse RG. Enamel matrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. *J Periodontol*. 2006; 77(1):7-14.
- Modica F, Del Pizzo M, Rocuzzo M, Romagnoli R. Coronally advanced flap for the treatment of buccal gingival recessions with and without enamel matrix derivative. A split-mouth study. *J Periodontol*. 2000; 71(11):1693-8.
- Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology*. 2012;83(6):707-720.
- Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2011;82(1):62-71.
- Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res*. 2007; 86(10): 937-50.
- Yanagita M, Kojima Y, Kubota M, Mori K, Yamashita M, Yamada S et al. Cooperative Effects of FGF-2 and VEGF-A in Periodontal Ligament Cells. *J Dent Res*. 2014; 93(1): 89-95.
- Kaigler D, Silva EA, Mooney DJ. Guided bone regeneration (GBR) utilizing injectable Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) delivery gel. *J Periodontol*. 2013; 84(2): 230-238.
- Suárez-López Del Amo F, Monje A, Padi-al-Molina M, Tang Z, Wang HL. Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development. *Biomed Res Int*. 2015;2015:957518.
- Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med*. 2010; 363(25): 2396-2405.