

stručna SONDA

AMELOGENIN

- JEDNA OD MOGUĆNOSTI U TERAPIJI PARODONTA

*Dalibor Lisko, student 4. godine
studija Stomatologije na Medicinskom
fakultetu Sveučilišta u Rijeci*

Parodontitisi su upale koje zahvaćaju periodontalni ligament, gingivu, cement i alveolarnu kost. U svojim kroničnim oblicima dovode do opsežne destrukcije kosti i gubitka potpornog aparata što za posljedicu ima povećanje pomičnosti zuba, a kasnije i njegov gubitak.

Parodontalne bolesti su najraširenije kronične infekcije po cijelome svijetu. Približno 20% populacije ima uznapredovali oblik bolesti koji zahtijeva kompleksno parodontološko liječenje. Cilj toga liječenja je regeneracija parodontalnoga tkiva, odnosno, mogli bismo reći, dovođenje do stanja *restitutio ad integrum*. Pod potonjim razumijevamo potpuno funkcionalno uspostavljanje zubnoga cementa, periodontalnoga ligamenta i kosti poslije defekta zbog upale ili traume. Postupci kirurškog parodontalnog liječenja najčešće dovode samo do reparacije parodonta cijeljenjem izgubljenog tkiva granulacijskim tkivom, fibrozom i ožiljkom. Granulacijsko tkivo treba razlikovati od granuloma. Granulacijsko tkivo je novostvoreno crvenkasto tkivo u području cijeljenja rane, građeno od novostvorenih kapilara, mladoga vezivnoga tkiva i upalnih stanica. Ako se obilne granulacije kirurški ne odstrane, zaostaju veliki ožiljci. Granulom je pak stvaranje upalnoga tkiva u obliku čvorića kao odgovor na kroničnu infekciju.

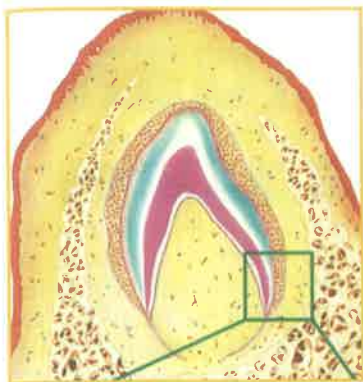
Parodontolozi su u prošlosti pokušavali regenerirati parodont aplikacijom autotransplantata, alotransplantata, heterotransplantata i aloplastičkih materijala uz prethodnu demineralizaciju kiselinama i obradu tetraciklinima. S ovim postupcima došlo je samo do djelomične regeneracije parodonta. Nova era u postupku regeneracije parodonta dovela je do otkrića vođene tkivne regeneracije kod koje pomoću teflonskih i bioapsorpcijskih membrana uspostavljamo stanje gdje stanice ligamenta najprije poprave parodontni defekt poslije operativnog zahvata. S tim sprječavamo nastanak dugog epitelnog prirastanja i omogućavamo stvaranje periodontalnog ligamenta, cementa, funkcionalnog vezivnog srastanja i nastanak nove kosti.

Osim opisane vođene tkivne regeneracije se sve više favorizira biokemijska regeneracija parodontnog tkiva. Ovom metodom pokušavamo sa različitim tkivnim faktorima rasta, proteinima prirastanja i osteosintetskim proteinima pobuditi proces tkivne regeneracije periodontalnoga tkiva. U tome smislu pojavio se najnoviji pristup biokemijske regeneracije periodontalnoga tkiva s amelogeninom; sintetskim caklinskim proteinskim matriksom.

Caklinski proteinski matriks i embrionalna osnova razvoja zuba

Kao što je poznato, faze odontogeneze su: faza inicijacije, faza proliferacije i faza morfološko-histološke diferencijacije. Sažeto bismo mogli reći da u fazi inicijacije dolazi do invaginacije oralnog epitela i njegove sekvestracije u dvije grane, gdje prva daje osnovu razvoja gingive i vestibuluma, a druga daje osnovu razvoja zuba. U fazi proliferacije iz osnove za razvoj zuba razvija se caklinski organ, dentalna papila i dentalna vrećica. Faza morfološko-histološke diferencijacije započinje u 4. mj. intrauterino i ona je *de facto* ključ objašnjenja uloge caklinskog proteinskog matriksa. U toj fazi obično spominjemo da zubni zametak ima oblik zvona (slika 1), zubni zametak okružuje zubna vrećica ili *sacculus dentis*, a između njih je *reticulum stellatum* i *stratum intermedium*, ispod kojih dolazi zubni zametak u užem smislu sa stanicama ameloblasta i još ispod s pulpom *dentis* i stanicama odontoblasta. Mjesto gdje se dodiruju stanice zgusnutog mezenhima koje čine *sacculus dentis* (vanjski list caklinskog organa) i stanice ameloblasta, poznate još kao unutarnji list caklinskog organa, nazivamo Hertwigovom ovojnicom (slika 2). Na tom mjestu nema vezivnih struktura, nego samo tijesni dodir unutarnjeg i vanjskog lista caklinskog organa. Pucanjem Hertwigove ovojnice dolazi do dodira predentina sa stanicama *sacculus dentis* i one postaju cementoblasti koji izlučuju cement. Poticaj za to daje caklina koja se izlučuje i iz ameloblasta, potaknuta također predentinom. Ta





Slika 1. Faza morfološko-histološke diferencijacije, faza zvona



Slika 2. Hertwigova ovojnica



Slika 3. Emdogain[®], Caklinski proteinski matriks, proizvod Švicarske tvrtke Biora



Slika 4. Izražena resorpcija kosti s klinički uočljivim džepom

novostvorena caklina u početku je tzv. caklinski proteinski matriks ili amelogenin. Izlučivanje cakline prestaje s erupcijom zuba, a time i izlučivanje caklinskog proteinskog matriksa.

Biološka osnova regenerativnog djelovanja amelogenina

Istraživanja u posljednjih destak godina su pokazala da su proteini u caklini odgovorni za tvorbu zubnog cementa. Poznato je svojstvo da je cement normalna struktura na površini cakline kod glodavaca i sisavaca (ovce, krave, zečevi, slonovi...). Cementogeneza na površini krune započinje kada su stanice zubnog folikula izložene caklini koja se razvija. Proteine u matriksu cakline tvore 90% amelogenini, a 10% proteini bogati s prolinom, tuftelinima i amelinima. Imunohistokemijskim metodama dokazana je prisutnost amelogenina tijekom razvoja zubnog korijena u štakora i čovjeka. Ako su stanice zubnog folikula štakora bile izložene caklinskom matriksu, na površini cakline nastao je bestanični sloj mineraliziranog tkiva.

U sljedećem pokusu su aplicirani proteini caklinskog matriksa svinja u umjetno napravljen defekt u korijenu sjekutića majmuna. Poslije osam tjedana primijećena je tvorba bestaničnog cementa koji je čvrsto vezan na dentin. Primijećeno je da proteini caklinskog matriksa potiču proliferaciju stanica zubnog ligamenta, a ne epitelnih stanica. Dokazano je da je *in vivo* u majmuna između propilenglikolalginata (PGA), hidroksetilceluloze i dekstrana, PGA najuspješniji nosioc za aplikaciju amelogenina i regeneraciju parodontata. Ta spoznaja je dovela do primjene preparata Emdogain[®] (Slika 3), koji je za kliničku upotrebu na ljudima proizvela Švicarska tvrtka Biora. Preparat se pokazao kao klinički siguran jer poslije aplikacije na pacijentu nije došlo do imunoloških reakcija.

Provođenje terapije Emdogainom[®]

Na slikama od 2-6 shematski prikazan je primjer 35 godina starog pacijenta s izra-

ženom resorpcijom kosti (slika 4 i 5). Klinički je bila uočljiva upala gingive uz zub, 4-5 mm dubok parodontni džep. U ovom stanju aplikacija Emdogaina[®] jasno je indicirana. Nakon lokalne infiltracijske anestezije (slika 6) napravi se intrasulkusni rez oko zuba i vertikalni rez (slika 7). Na taj se način lako odljušti mukoperiostalni režanj (slika 8) i uz kontrolu oka odljušti i zagladi površina korijena te odstrani granulacijsko tkivo u bifurkaciji (slika 9). Potom se provede postupak demineralizacije površine korijena limunskom kiselinom kroz 15 sekundi (slika 10) i ispiri se fiziološkom otopinom. Nakon toga se pripremi Emdogain[®] tako da se pomiješa hladno posušeni protein caklinskog matriksa svinje sa propilenglikolalginatom (PGA) i tako pripremljena viskozna otopina unese se kanilom na vršak korijena i u interdentalne prostore (slika 11). Potom se režnjevi zašiju (slika 12). Nakon osam dana odstranimo šavove i napravimo toaletu operiranog područja. Konačni i klinički provjereni rezultat nakon 20 tjedana je novostvorena kost i cement, bez uočljivog džepa (slika 13). Konačna potvrda radi se RTG snimkom (slika 14).

Djelovanje i uspješnost Emdogaina[®]

Emdogain[®] je na sobnoj temperaturi i neutralnom pH netopljiv. Nakon aplikacije na korijen, povišena temperatura i pH uzrokuju precipitaciju proteina caklinskoga matriksa na površini korijena. Nakon 12 - 24 sata bazna otopina i prostor ispod režnja ispuni se koagulumom. Nakon 2-3 tjedna koagulum nadomjesti organizirano granulacijsko tkivo. Netopljivi proteini caklinskog matriksa na površini korijena stimuliraju nediferencirane stanice periodonta, da se izdiferenciraju u cementoblaste koji započinju stvarati bestanični cement.

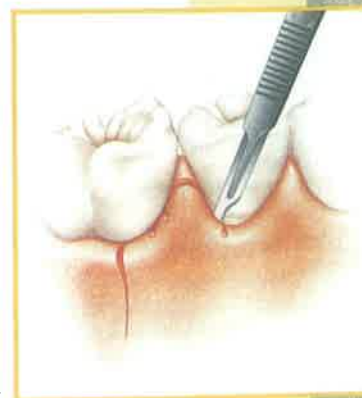
Uspješnost Emdogaina[®] je istražena na 3300 pacijenta u više centara diljem Švicarske. Svim pacijentima je napra-



Slika 5. Opsežni defekt potpornog aparata zuba



Slika 6. Prvi korak je aplikacija infiltrativne anestezije



Slika 7. Intrasulkusni rez oko zuba i vertikalni rez



Slika 8. Odstranjenje mukope-riostalnog režnja oko zuba



Slika 9. Odstranjenje granu-lacijskog tkiva, plaka i kamenca



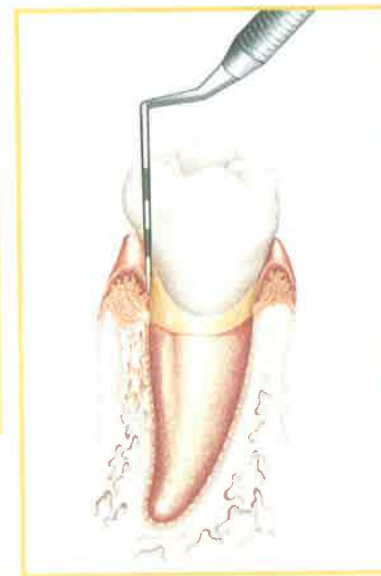
Slika 10. Demineralizacija površine korijena limunskom kiselinom i njezino ispiranje fiziološkom otopinom



Slika 11. Aplikacija Emdogaina®



Slika 12. Šivanje nakon operacije



Slika 13. Restitucija potpornog aparata zuba

vljena operacija na dva mjesta u ustima, gdje su bili više od 6 mm duboki džepovi. Na oba mjesta napravljen je modificirani rezanj po Widmanu i samo na jedno mjesto apliciran je Emdogain[®], dok je na kontrolno mjesto stavljen samo nosilac - PGA. Pacijenti su ponovno pogledani 8, 16 i 36 mjeseci nakon zahvata. Mjesta gdje je nanošen Emdogain[®] su na svakoj kontroli bili za 0.6mm veća, od kontrolnoga dijela. Rendgenski su na mjestima gdje je apliciran Emdogain[®] primijećena u 66% zapunjenja koštanih defekata. Kod cijeljenja nisu primijećene nikakve nuspojave. Istraživanja su pokazala uspješnu upotrebu amelogenina kod regeneracije jedno - ili dvostjenskih infraosealnih džepova. U tijeku su istraživanja uspješnosti biokemijske regeneracije s amelogeninom kod trozidnih koštanih džepova i kod oštećenja korijenske furkacije 2. i 3. stupnja.

ZAKLJUČAK

Moderna parodontološka terapija je podložna dinamici otkrića prije svega na području suvremene biomedicinske znanosti, a posebice područjima molekularne biologije i biokemije. Takova otkrića su i više nego trendovi suvremenih okolnosti koje prate napredak u znanosti. Svaki novi korak koji vodi napretku u terapiji je hvale vrijedan, osim toga nesumljivo je korak naprijed i ideja koja rada novu ideju u nekim novim istraživanjima. Tako se u parodontološkoj terapiji krenulo od samog kirurškog pristupa, struganja i poliranja korijena i sl., preko vodene tkivne regeneracije, za koju napominjemo da, iako se uvidjelo da ima pregršt nedostataka, predstavlja trend i danas, sve do liječenja potaknutom regeneracijom - regeneracijom caklinskim proteinskim matriksom, koja zasada u kratkom razdoblju kliničke primjene puno obećava. Takva terapija, ne samo da je skupa i ekonomski neprihvatljiva za ekonomske prilike u našoj zemlji, nego je tek na pragu kliničkog iskustva u svijetu i za nas bi s obzirom na njezinu cijenu i proporciju uspjeha bila pomalo rizična. Ipak, kako sve, tako i ove okolnosti nesumljivo nas neće pregaziti, nego ćemo po prijašnjoj inerciji zaostajati, a zatim u doglednoj budućnosti krenuti naprijed.



Slika 14. Rendgenska potvrda restitucije potpornog aparata zuba

Literatura:

1. Caton JG. Periodontal regeneration. *Periodontology* 2000; 1998; 1:9-127
2. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin Rydhaag L, Hammarstrom L. Formulations of enamel matrix derivate for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J. Clin Periodontol* 1997; 24: 678-84
3. Gestrelus S, Anderson C, Lidstrom D, Hammarstrom, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cell and enamel matrix derivate. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 685-92.

4. Heijl L. Priodontal regeneration with enamel matrix derivate in one human experimental defect. A case eport. *J. Clin Periodontol* 1997; 24: 693-6
5. Skalerić U. Biochemical periodontal regeneration with amelogenin. *Medicinski vestnik* 1999; 53: 118-20
6. Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L e tal. Clinical safety of enamel matrix derivate in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 697-704

