

Vrste membrana u vođenoj koštanoj regeneraciji

Malki, Ninib

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:827412>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Ninib Malki

**VRSTE MEMBRANA U VOĐENOJ
KOŠTANOJ REGENERACIJI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

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

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Granić, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Vanja Nekich, prof. hrv. jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Michael Nekich, stalni sudski tumač za engleski jezik

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 41 stranica

2 tablica

0 slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. 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 eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem dragom mentoru, doc. dr. sc. Marku Graniću, na pomoći i stručnim savjetima prilikom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem roditeljima što su mi omogućili ovo školovanje. Hvala im na pruženoj ljubavi, potpori i strpljenju!

Zahvaljujem Sanharibu Eilu i Ani Brajdić!

Ovaj diplomski rad posvećujem svima vama!

VRSTE MEMBRANA U VOĐENOJ KOŠTANOJ REGENERACIJI

Sažetak

Početak osamdesetih godina prošlog stoljeća stvoren je koncept vođene tkivne regeneracije te je nedugo nakon njega rođen i koncept vođene koštane regeneracije. Temelj koncepta vođene koštane regeneracije je korištenje membrana koje se postavljaju između koštanog defekta i oralne sluznice te tako onemogućuju proliferaciju brzoproliferirajućih epitelnih stanica u koštani defekt što omogućava normalan koštani rast. Kod većih oštećenja kosti često je potrebno koristiti razne koštane nadomjesne materijale ispod membrana. Ekspandirana politetrafluoroetilenska membrana i autogeni koštani nadomjestak su najčešće upotrijebljeni materijali u vođenoj koštanoj regeneraciji. Unatoč visokoj stopi uspješnosti, pri samom postupku vođene koštane regeneracije mogu se javiti razne komplikacije. Cilj ovog rada je dati pregled o sastavu i svojstvima materijala za vođenu koštanu regeneraciju i o načinu na koji materijali reagiraju s oralnim tkivima. Ove informacije će pomoći doktorima dentalne medicine pri odabiru prikladnog materijala za korištenje u svojoj praksi.

Ključne riječi: koštana regeneracija; koštani nadomjesni materijali

TYPES OF MEMBRANES IN GUIDED BONE REGENERATION

Summary

The concept of guided tissue regeneration was devised at the beginning of the 1980s, and shortly after, the concept of guided bone regeneration was established. The underlying concept of guided bone regeneration is the use of membranes that are placed between the bone defect and oral mucosa, thus preventing proliferation of rapidly proliferating epithelial cells into a bone defect, which in turn provides normal bone growth. For major bone damage, it is often necessary to use a variety of bone replacement materials under the membranes. The expanded polytetrafluoroethylene membrane and autogenous bone replacement are the most commonly used materials in guided bone regeneration. Despite its high success rate, various complications may occur during the guided bone regeneration procedure. The aim of this paper is to provide an overview of the composition and properties of materials for guided bone regeneration and the manner in which materials react with oral tissues. This information will help dentists in choosing the appropriate material to use in their practice.

Keywords: bone regeneration; bone replacement materials

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PRINCIP VOĐENE KOŠTANE REGENERACIJE	3
3. KOŠTANO CIJELJENJE	5
3.1. Faza upale.....	6
3.2. Faza reparacije.....	6
3.3. Faza remodelacije.....	7
4. KOŠTANI NADOMJESNI MATERIJALI	8
4.1. Autogeni koštani nadomjestak	9
4.2. Alogeni koštani nadomjestak	9
4.3. Ksenogeni koštani nadomjestak	10
4.4. Aloplastični koštani nadomjestak.....	10
4.4.1. Bioaktivno staklo.....	11
4.4.2. kalcijev fosfat	11
4.4.3. Hidroksiapatit	11
5. VRSTE MEMBRANA.....	13
5.1. Membrane od prirodnih polimera	14
5.1.1. Kolagene membrane.....	14
5.1.2. Kitozan	15
5.1.3. Membrana od acelularnog dermalnog matriksa	15
5.1.4. Alginatne membrane	16
5.2. Membrane od sintetskih polimera	16
5.2.1. Membrane na bazi politetrafluoroetilena	16
5.2.2. Polimerne membrane.....	17
5.3. Titanska membrana (mreža).....	18

5.4. Membrane napravljene od anorganskih supstanci	19
5.4.1. Hidroksiapatit	19
5.4.2. Kalcijev sulfat	19
5.4.3. Beta trikalcijev fosfat	19
6. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ISHOD GBR-a	23
6.1. Pušenje	24
6.2. Prekomjerno oticanje.....	24
6.3. Tenzija režnja	24
6.4. Kortikalna penetracija	24
6.5. Morfologija defekta.....	25
6.6. Širina i kut grebena	25
6.7. Membranska fiksacija	25
6.8. Materijali korišteni u terapiji GBR-a	25
7. KOMPLIKACIJE I NJIHOVA KLASIFIKACIJA.....	26
7.1. Komplikacije cijeljenja i načini liječenja	27
7.2. Komplikacije tijekom kirurškog postupka	28
8. RASPRAVA.....	29
9. ZAKLJUČAK	31
10. LITERATURA.....	33
11. ŽIVOTOPIS	40

Popis skraćenica

GBR – vođena koštana regeneracija (eng. guided bone regeneration)

GTR – vođena tkivna regeneracija (eng. guided tissue regeneration)

FDBA – mineralizirani transplantat suho smrznute kosti (eng. freeze-dried bone allograft)

DFDBA – demineralizirani suho smrznuti koštani transplantat (eng. demineralised freeze-dried bone allograft)

DCPA – dehidrirani dikalcijev fosfat (eng. dicalcium phosphate)

OCP – oktakalcijev fosfat (eng. octacalcium phosphate)

α -TCP – α -trikalcijev fosfat (eng. α -tricalcium phosphate)

β -TCP – β -trikalcijev fosfat (eng. β -tricalcium phosphate)

ACP – amorfni kalcijev fosfat (eng. amorphous calcium phosphate)

BCP – bifazni kalcijev fosfat (eng. biphasic calcium phosphates)

HA – hidroksiapatitom (eng. hydroxyapatite)

PTFE – politetrafluoroetilenska membrana (eng. polytetrafluoroethylene membrane)

GP - genipin (eng. genipin)

EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid (eng. 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride)

e-PTFE – ekspanzirana politetrafluoroetilenska membrana (eng. expanded polytetrafluoroethylene)

d-PTFE – gusta politetrafluoroetilenska membrana (eng. dense polytetrafluoroethylene membrane)

PLA – poli (2-hidroksipropanska kiselina) (eng. poly(lactic acid))

PGA – poliglikolna kiselina (eng. poly(glycolic acid))

PCL – poli(ϵ -kapolakton) (eng. poly(ϵ -caprolactone))

1. UVOD

Vođena koštana regeneracija (eng. guided bone regeneration, GBR) je metoda koja je nastala od vođene tkivne regeneracije (eng. guided tissue regeneration, GTR). Tehnika se upotrebljava u raznim granama dentalne medicine, prije svega u augmentativnoj kirurgiji za liječenje raznih koštanih defekata, za dobitak mase kosti u visinu i širinu na mjestima gdje je došlo do resorpcije kosti kako bi se stvorili uvjeti za ugradnju dentalnih implantata te u liječenju periimplantantnih bolesti ili nekih oblika parodontitisa.

Danas su dostupni različiti materijali koji se koriste u GBR-u, a koji variraju od membranskih barijera do različitih koštanih nadomjesnih materijala.

Cilj ovog rada je opisati vrste membrana, njihove karakteristike te prednosti i komplikacije do kojih dovodi njihova upotreba sa svrhom informiranja kliničara u odabiru prikladne membrane za svaki pojedini postupak.

2. PRINCIP VOĐENE KOŠTANE REGENERACIJE

Osnovno načelo ove metode je postavljanje membrane koja će igrati ulogu barijere između mekog tkiva i koštanog defekta kako bi se spriječila propagacija brzo proliferirajućih stanica bez osteogenog potencijala kao što su epitelne stanice i fibroblasti i dati prednost stanicama s osteogenim potencijalom kao što su osteoblasti (1).

Uspješnost koncepta GBR-a oslanja se na četiri kriterija: 1) održavanju prostora potrebnog za regeneraciju kosti, 2) zaštiti krvnog ugruška, 3) uspostavljanju fizičke barijere između koštanog defekta i invazije epitelnog i vezivnog tkiva, 4) pravilom šivanju i primarnoj njezi rane (2).

Cijeljenje i regeneracija kosti nakon GBR-a događa se određenim redoslijedom. U prva 24 sata nakon operacije kojom se koštani defekt izolirao membranom stvara se krvni ugrušak. Krvni ugrušak se topi fibrinolizom i biva zamijenjen granulacijskim tkivom (2). Fibrinoliza krvnog ugruška omogućava migraciju stanica (neutrofila, makrofaga) u ranu izlučivanjem faktora rasta. Makrofagi su iznimno bitne stanice za cijeljenje rane jer otpuštajući citokine i faktor rasta obnavljaju oštećene krvne žile (3). Granulacijsko tkivo je izrazito perfundirano - novonastale krvne žile ga opskrbljuju hranjivim tvarima, mineralima i mezenhimalnim matičnim stanicama koje se mogu osteogeno diferencirati i potaknuti stvaranje osteoida koji u roku tri do četiri mjeseca mineralizacijom formira zrelu kost (4).

3. KOŠTANO CIJELJENJE

Razumijevanje mehanizama koštanog cijeljenja ključno je za razumijevanje principa vođene koštane regeneracije i odabira adekvatne vrste membrane.

Nakon oštećenja koštanog tkiva, ljudsko tijelo reagira aktiviranjem kaskade složenih mehanizama koji će na kraju dovesti do koštanog cijeljenja. Zarastanje kosti slijedi dva principa: primarni i sekundarni (5).

Primarni princip je izravno kortikalno preoblikovanje bez stvaranja koštanog mosta koji zovemo kalus. Takvo cijeljenje je prisutno kod frakturnih ulomaka koji su rigidno fiksirani i kada ne postaji razmak između frakturnih ulomaka ili je on jako mali (5).

U dentalnoj medicini najčešći oblik cijeljenja je sekundarni koji se događa u prisutnosti interfragmentarnih mikropomaka, također s principom stvaranja kalusa (5).

Koštano cijeljenje se odvija u tri povezane faze: upalnoj (inflamatornoj), reparativnoj i remodelacijskoj fazi (6).

3.1. Faza upale

Nakon koštanog oštećenja dolazi do oštećenja krvnih žila i posljedično nastaje lokalno krvarenje nakon čega se stvara ugrušak. Nekrotične stanice uzrokuju upalni odgovor organizma što u prva dva dana dovodi do hiperemije, edema i infiltracije leukocita koji fagocitiraju nekrotično tkivo i razorene eritrocite. Nastavkom cijeljenja lokalni hematoma se pretvori u koagulum pa prestaje krvarenje i razvija se fibrinska mreža koja igra ulogu podloge za fibroblaste, nove kapilare i stvara puteve za staničnu migraciju. Upalna faza završava sedam dana nakon koštanog oštećenja (7).

3.2. Faza reparacije

Nekoliko dana poslije oštećenja počinje reparatorna faza koja traje dva do tri mjeseca. Karakteristika ove faze je formacija reparativnog kalusa unutar i oko mjesta koštanog oštećenja. Reparativni kalus se nadalje progresivno pretvara u hrskavično pa u koštano tkivo (8).

Stvaranje krvožilne mreže i posljedična zasićenost tkiva kisikom usko je povezana s količinom hondroblasta i osteoblasta, aktivnošću osteoblasta i osteocita te prisutnošću osteoklasta koji će resorbirati devitalizirano tkivo. Od trećeg tjedna osteoblasti i osteoklasti djeluju na prokalus

odlaganjem kalcijeve soli sto ga čini čvršćim. 70% ukupne mineralizacije osteoida se odvija u nekoliko sati, a ostalih 30% odvija se kroz dva do tri mjeseca (8).

3.3. Faza remodelacije

Mehaničko opterećenje rezultira progresivnom remodelacijom koštane arhitekture oštećenog područja do najboljeg oblika koji je sličan onom prije samog oštećenja. Stalno fizičko opterećenje stimulira koštanu depoziciju, što nazivamo Wolffovim zakonom transformacije kosti (9).

4. KOŠTANI NADOMJESNI MATERIJALI

Razne vrste augmentativnih koštanih materijala redovito se upotrebljavaju u metodi GBR-a. Ti materijali čuvaju prostor defekta za koštanu augmentaciju tako što blokiraju propadanje membrane u defekt. Osteokonduktivna moć tih materijala leži u tome što služe kao baza za nastanak nove kosti. Četiri su skupine augmentativnih materijala:

- 1) autologni koštani nadomjestak,
- 2) alogeni koštani nadomjestak,
- 3) ksenogeni koštani nadomjestak,
- 4) aloplastični koštani nadomjestak (10).

4.1. Autogeni koštani nadomjestak

Autogeni koštani nadomjestak ili autograft je materijal gdje su davatelj i primatelj ista osoba. Uzima se intraoralno (područje brade ili uzlaznog kraka donje čeljusti) ili ekstraoralno (natkoljениčna kost, zdjelična kost, rebro ili kalvarija). Ovaj materijal karakterizira izrazita biokompatibilnost i zato je poznat kao zlatni standard u koštanoj augmentaciji. Nedostatak korištenja ovog materijala je potreba za sekundarnom operacijom kojom se ekstrahira materijal. Korištenjem autografta, kost se formira osteoindukcijom pomoću faktora rasta koji stimuliraju progenitorne stanice na diferencijaciju u osteogene stanice, osteokondukcijom gdje materijal služi kao mreža za novi nastanak kosti i osteogenezom (10).

Istraživanja su pokazala da se koštani nadomjesni materijal više resorbira na mjestu primjene ako nije prekriven membranom u usporedbi s korištenjem membrane (11). Također, preporučuje se istovremeno korištenje autografta i ksenogenog koštanog nadomjestka ispod kolagene membrane u postupku GBR-a jer se tako smanjuje postotak resorpcije (12).

U zadnje se vrijeme daje naglasak na materijale autogenog karaktera. Ovaj princip se bazira na korištenju zuba, koji se pretvore u autogeni koštani materijal (Auto BT; Korea Tooth Bank Co., Seoul Korea). Auto BT se formira od organskih i anorganskih komponenata koje mu daju osteoinduktivni i osteokonduktivni potencijal (13).

4.2. Alogeni koštani nadomjestak

Alogeni koštani materijali podrijetlom su iz jedinke iste vrste, ali različitog genetskog koda. Oni prolaze kroz strogi postupak sterilizacije prije nego što budu upotrjebljeni. Njihova se

svojstva mogu široko razlikovati zbog činjenice da se proizvode korištenjem različitim kombinacija postupaka obrade. Imamo dvije vrste alogenih materijala:

- 1) mineralizirani transplantat suho smrznute kosti – FDBA (freeze-dried bone allograft),
- 2) demineralizirani suho smrznuti nadomjestak – DFDBA (demineralised freeze-dried bone allograft) (14).

Ti materijali dolaze u obliku čestica, gela, listova, blokova i spužvi na bazi kolagena. Prednost alogenih koštanih nadomjestaka je dostupnost velikih količina i za razliku od autogenih nadomjestaka ne zahtijevaju sekundarnu kiruršku operaciju (10). Nedostatak alogenih materijala je što mogu prenositi bolesti ili uzrokovati imunološke reakcije kada materijal nije temeljito obrađen i steriliziran (15).

4.3. Ksenogeni koštani nadomjestak

Ksenogeni koštani materijali su materijali koje dobivamo od različitih životinja (konj, svinja, govedo ili koralji). Različitim metodama potpuno se odstranjuje organski dio materijala pa on postaje biokompatibilan i ostaje anorganski dio koji sadrži hidroksiapatit koji mu daje osteokonduktivno svojstvo, strukturnu stabilnost i izvor kalcija (10). Istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u rezultatima bilo da se koriste ksenogeni ili autogeni koštani materijali (16).

4.4. Aloplastični koštani nadomjestak

Karakteristike aloplastičnih koštanih materijala su da su to sintetski materijali, inertni što značajno smanjuje reakciju preosjetljivosti i prijenos bolesti, biokompatibilni i u potpunosti anorganski (17). Dostupni su u resorptivnom i neresorptivnom obliku kao granule raznih veličina te različitih fizičkih i kemijskih svojstava. Istraživanja su pokazala da imaju samo osteokonduktivna svojstva i koriste se kao biološka punila (18). Najupotrebljavaniji materijali su bioaktivno staklo, kalcijev fosfat, hidroksiapatit i dikalcijev fosfat (18).

4.4.1. Bioaktivno staklo

Čini ga silicijev dioksid, kalcijev oksid, natrijev oksid i fosforov pentoksid. Različite studije potvrđuju da bioaktivno staklo ima odlične hemostatske i osteokonduktivne osobine i može usporiti rast epitela u defekt. Njegova najveća mana je što se ne resorbira (19).

4.4.2. kalcijev fosfat

Kalcijevi fosfatni materijali obično se klasificiraju kao resorptivni i neresorptivni te se nalaze u više spojeva i oblika kao:

- 1) dehidrirani dikalcijev fosfat (DCPA),
- 2) oktakalcijev fosfat (OCP),
- 3) α i β -trikalcijski fosfat (α -TCP, β -TCP),
- 4) amorfni kalcijev fosfat (ACP),
- 5) bifazni kalcijev fosfat (BCP),
- 6) karbonati s hidroksiapatitom (carbonate HA),
- 7) nano-hidroksiapatit (Nano – HA) (20).

Najupotrebljavaniji materijal za augmentaciju koštanog tkiva je β -TCP koji ima osteokonduktivnu i resorptivnu sposobnost (20).

4.4.3. Hidroksiapatit

Sintetski hidroksiapatit (HA) je proizveden u različitim oblicima:

- 1) neresorptivni čvrsti,
- 2) neresorptivni porozni,
- 3) porozni, nekeramički resorptivni oblik (21).

Temperatura proizvodnje HA određuje resorpcijska svojstva. Kada je proizveden na višim temperaturama on je gust, njegove kristali su veće veličine i ima neresorptivna svojstva. Na takvim temperaturama HA je osteofilan i osteokonduktivan i ponaša se kao biokompatibilno inertno punilo (22).

Također, na tržištu postoji HA koji je porozan, resorptivan i s manjom veličinom čestica koji se proizvodi na nižim temperaturama. Pretpostavlja se da se takav HA koji je nesinteriran koristi kao mineralni spremnik za osteokonduktivni proces kojim stimulira stvaranje nove kosti (23).

5. VRSTE MEMBRANA

Membrane koje se koriste u GBR-u moraju ispuniti pet uvjeta: nepropusnost i izolacija stanica, očuvanje prostora, biokompatibilnost, tkivna integracija i klinička upotrebljivost (10). Najčešća klasifikacija membrana je na neresorptivne i resorptivne ali u ovom radu će biti podijeljene ovisno o materijalu od kojeg su proizvedene:

- 1) membrane od prirodnih polimera,
- 2) membrane od sintetskih polimera,
- 3) metalne membrane,
- 4) membrane napravljene od anorganskih supstanci.

5.1. Membrane od prirodnih polimera

Najrašireniji materijal za proizvodnju membrana ove skupine koje se koriste u postupku GBR-a je kolagen. Stvara se iz različitih tkiva kao što su perikard, tetiva ili tanko crijevo svinjskog i govedeg podrijetla.

5.1.1. Kolagene membrane

U koži, krvnim žilama i kostima se nalazi velika skupina strukturnih proteina koju zovemo kolagen (24). Vrsta kolagena koja se najčešće koristi u proizvodnji kolagenih membrana je kolagen tipa I. Ovaj materijal ima mnoga svojstva: strukturna, dobru hemostatsku sposobnost, slabu imunogenost, kemotaktičko djelovanje na određene stanice kao što su osteoblasti i fibroblasti i dobru dimenzionalnu stabilnost (24).

Membrane na bazi kolagena se resorbiraju u različitim vremenskim intervalima (10). Hemostatska svojstva kolagena potiču formaciju i stabilizaciju krvnog ugruška koji je ključan u regeneraciji kosti. S obzirom da je kolagen bioresorptivan, tijekom razgradnje membrane, on se ugrađuje u režanj, a kao rezultat se dobiva veća debljina pričvrsne sluznice i bolja koštana augmentacija (10).

Usporedba biokompatibilnosti kolagene s politetrafluoroetilenskom (PTFE) membranom pokazuje da kolagene membrane bolje pospješuju koštanu regeneraciju te cijeljenje rane (25). Augmentacija raznih koštanih defekata kao dehiscijencije i fenestracije daju bolje rezultate s korištenjem kolagena (2).

Na brzinu resorpcije kolagenih membrana uvelike utječe postupak križnog umrežavanja (cross linking). Što je stupanj tog postupka viši, to je sporija resorpcija. Tijekom ovog procesa u

laboratoriju matrica kolagene membrane se transformira što joj omogućuje bolje održavanje cjelovitosti nakon postavljanja i stabilizaciju kolagenih vlakana (26).

Glutaraldehyd, formaldehyd, ultraljubičasto svjetlo, genipin (GP), zračenje i 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil) karbomid hidroklorid (EDC) su sve materijali koji se koriste u tehnici križnog umrežavanja (26). Istraživanja su pokazala da je visoko križno umrežavanje kolagene membrane i PTFE membrane povezano s eksponiranjem membrane koja je jedan od glavnih faktora neuspjeha u GBR-u, što znači da produljeno vrijeme resorpcije ne znači i bolju koštanu regeneraciju (27). Pokazalo se da membrane zadržavaju svoju cjelovitost 6 do 8 tjedana ukoliko slijede proces križnog umrežavanja, a ukoliko ne slijede, svoju cjelovitost gube nakon 7 dana (28).

Metoda proizvodnje, ekstrakcija i porijeklo kolagena dovode do varijacija u debljini i strukturi membrane. Struktura može biti dvoslojna ili homogeni matriks. U Hrvatskoj se najčešće koriste BioGlide (Geistlich pharma, North Amerika Inc.) i Jason membrana (Biotiss biomaterials GmbH, Germany). Dvoslojna membrana kao BioGlide sastoji se od spongioznog i poroznog dijela koji pospješuje integraciju s tkivom, a drugi dio je kompaktan što sprječava infiltraciju neželjenim stanicama (29). S druge strane, Jason karakterizira homogeni matriks izgrađen od različito orijentiranih kolagenih vlakana (30).

5.1.2. Kitozan

Kitozan je amino-polisaharidni polimer koji se upotrebljava u proizvodnji resorptivnih membrana. Ima funkciju sličnu kolagenu u životinjama i celulozi u biljkama. Može se ekstrahirati iz ljuske raka i škampa (31).

Pokazuje biorazgradivost, slab imunološki odgovor domaćina, biokompatibilnost, nisku toksičnost i antimikrobna svojstva. Kitozan sam po sebi ima loša mehanička svojstva i zato ne može ispuniti funkciju membrane u GBR-u. Međutim, križno umrežavanje s glutaraldehydom, genipinom i natrijevim tripolifosfatom poboljšava to njegovo loše svojstvo i na taj način omogućava da se koristi kao membrana u GBR-u (32).

5.1.3. Membrana od acelularnog dermalnog matriksa

Kada iz ljudske kože eliminiramo sve stanice dermisa i epidermisa, a ostavimo netaknut kolagen, elastin i endogene faktore rasta dobivamo membranu građenu od acelularnog dermalnog matriksa (33).

Prednosti te membrane su snaga, čvrstoća i to što nema stanica pa dokazano izostaje imunološki odgovor domaćina. Acelularni dermalni matriks upotrebljava se od 1994. godine u rekonstruktivnoj, paradontnoj i plastičnoj kirurgiji (34). Prednosti njegove primjene nalazimo u tretmanu očuvanja volumena alveole nakon vađenja zuba i augmentacije pričvrstne gingive kod perimplantitisa (35).

5.1.4. Alginatne membrane

Alginat je inertan polimer koji se dugo godina koristi kao biomaterijal radi njegove biokompatibilnosti. Ekstrahira se iz morskih algi. Alginatni hidrogelovi koji imaju strukturu sličnu ekstracelularnom matriksu dobivaju se križnim umrežavanjem i na takav način mogu biti upotrjebljeni za cijeljene rane (36). Bez obzira na znanstvene dokaze o prednostima tih membrana, one se ne koriste u GBR-u jer njihova efikasnost nije dovoljno istražena (36).

5.2. Membrane od sintetskih polimera

Dijelimo ih na dvije velike skupine: membrane na bazi politetrafluoretilena i polimerne membrane.

5.2.1. Membrane na bazi politetrafluoroetilena

Ekspandirana politetrafluoroetilenska membrana (e-PTFE) se danas smatra zlatnim standardom u GBR-u, a proizvedena je 1969. godine te je od 1990. godine široko upotrebljavana kao neresorptivna membrana (2). Građena od sintetskog fluoropolimera PTFE je biološki inertna i ne uzrokuje imunološku reakciju kod primatelja.

Akceleracijskom ekspanzijom PTFE, poboljšana su njena mehanička svojstva što za rezultat ima formiranje e-PTFE membrane veće poroznosti. Istraživanja su pokazala da se može dobiti 1,5 do 5,5 milimetra kosti korištenjem e-PTFE membrane (37).

Nedostaci ove vrste membrane su hrapavost površine, veličina pora od 5 do 30 mikrometra i niska rigidnost, što olakšava kolonizaciju bakterija s posljedičnom infekcijom i nepovoljnim ishodom terapije. Zbog ovih nedostataka ova tehnika zahtijeva primarno zatvaranje rane i fiksaciju membrane na mjestu primjene pinovima (10). Uz to, radi neresorptivnosti e-PTFE membrane, postupak GBR-a zahtijeva nakon 6 do 8 mjeseci novu operaciju kojom se uklanjaju membrana i pinovi (10).

Radi loših svojstva e-PTFE membrane, 1995. godine se proizvela politetrafluoroetilenska membrana velike gustoće (d-PTFE). Zbog manje veličine pora od 0,2 mikrometra d-PTFE membrana je pokazala bolju otpornost prema bakterijskim infekcijama od e-PTFE te primarno zatvaranje rane nije potrebno (38). U slučaju očuvanja alveole kod vađenja zuba ova vrsta membrane pokazala je dobre rezultate (38). Također, d-PTFE ne zahtijeva drugu operaciju kojom bi se odstranila (38). Istraživanja nisu pokazala razliku u koštanoj regeneraciji između d-PTFE i e-PTFE, samo se primijetilo da je odstranjivanje d-PTFE membrane bilo lakše (39). Loša strana d-PTFE membrane je što uzrokuje imunološku reakciju domaćina što ima za rezultat poremećaj u početnom stadiju cijeljenja, nestabilnost rane i nestabilnost membrane (40).

Radi nedostataka e-PTFE membrane (slaba rigidnost i teškoća rukovanja), proizvela se nova vrsta membrane – titanski ojačana PTFE membrana (41). Ona ima bolja mehanička svojstva, lakšu upotrebljivost u smislu prilagodbe veličine prema defektu i stabilniju fiksaciju (41).

5.2.2. Polimerne membrane

Sintetski alifatski poliesteri su skupina materijala od kojih su napravljene polimerne membrane. U tu skupinu spada:

- 1) poliglikolna kiselina – PGA,
- 2) poli (2-hidroksipropanska) kiselina – PLA,
- 3) poli (ϵ - kaprolakton) – PCL,
- 4) polihidroksi (2-metilpropionska) kiselina,
- 5) polihidroksibutanska kiselina,
- 6) njihovi kopolimeri (42).

Osnovna njihova karakteristika je što se mogu proizvoditi u velikim količinama i ljudsko tijelo ih može razgraditi na vodu i ugljikov dioksid. Iako sintetske, one su dio resorptivnih membrana (42).

Upotreba ovih bioresorptivnih membrana dovodi do znatnije koštane augmentacije i manjeg gubitka alveolarne kosti u širini i visini. Istraživanje iz 1998. godine je pokazalo vezu između uporabe PLA membrane i upalne reakcije koja je dokazana pronađenim gigantocelularnim infiltratom na nekim mjestima te resorpcije na mjestu primjene (43).

Proučavajući preranu ekspoziciju membrane u usnoj šupljini, pokazalo se da eksponirane PLA i PLG membrane počinju resorpciju jako brzo i da u roku od 3 do 4 tjedana potpuno nestanu. Ovu sposobnost resorpcije percipiramo kao prednost ove membrane jer uzrokuje zatvaranje rane i spontano cijeljenje (44). Loša strana prebrzog procesa degradacije je redukcija funkcionalnog vremena membrane i redukcija sposobnosti očuvanja prostora za koštanu regeneraciju defekta što negativno djeluje na ishod terapije (45). Čiste PLA membrane su pokazale dulje vrijeme degradacije u usporedbi s kopolimerima PLA i PCL. U usporedbi s PLA i PGA, PCL membrane su manje topljive u vodi i više hidrofobne (42).

5.3. Titanska membrana (mreža)

Titan se već dugo koristi u različitim medicinskim područjima zahvaljujući njegovoj biokompatibilnosti, velikoj čvrstoći i krutost, maloj težini i gustoći, izdržavanju visokih temperatura i otpornosti na koroziju (46). Prednosti titanske membrane temelje se na njenoj fleksibilnosti koja omogućava stomatologu da ih oblikuje u skladu s dimenzijom i oblikom defekta, osim toga svojom rigidnošću čuva i održava prostor ispod nje za stvaranje nove kosti (47).

Titanova membrana može se upotrijebiti istovremeno kad se ugradi dentalni implantat (nestupnjevit pristup) ili prije implantacije za koštanu augmentaciju (stupnjevit pristup) (2). Glatkoća površine tih membrana čini ih rezistentnijima na bakterijsku infekciju od resorptivnih membrana (48). Oštri rubovi titanske membrane radi njene prilagodbe na mjesto primjene mogu uzrokovati njenu ekspoziciju i posljedično infekciju (49). To pruža prednost u odnosu na e-PTFE membranu koja češće može izazvati infekciju kada je izložena (50).

Titanska mreža dolazi u mnogo oblika i veličina pora. Veličina pora kreće se od velikih pora do potpuno neporoznih membrana. Pretpostavlja se da je makroporoznost važna za održavanje protoka krvi, infiltraciju minerala koji pospješuju regeneraciju te poboljšava stabilnost rane kroz integraciju tkiva (51).

5.4. Membrane napravljene od anorganskih supstanci

Materijali te skupine su hidroksiapatit, kalcijev sulfat i beta-trikalcijev fosfat.

5.4.1. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA) je osteokonduktivan i biokompatibilan materijal koji pokazuje različit stupanj resorpcije ovisno o načinu proizvodnje (17). Koristi se na način da se inkorporira u različitim tipovima membrana što daje jako dobre rezultate u procesu GBR-a (18).

Nova stroncijeva hidroksiapatit membrana u usporedbi s kolagenom membranom pokazuje bolju elastičnost i snagu što dovodi do boljeg stvaranja kosti (52).

5.4.2. Kalcijev sulfat

Najčešća sintetska metoda kojom se dobiva kalcijev sulfat je hidratacija njegova praha čime se dobiva pasta. Membranu dobivamo oblikovanjem paste. Koristi se kao bioresorptivna membrana u postupku GBR-a radi njegove osteoinduktivnosti i biokompatibilnosti (16).

5.4.3. Beta trikalcijev fosfat

Kombinacija kolagene membrane s česticama beta trikalcijeva fosfata rezultira većim dobitkom kosti nego kolagena membrana bez β -TCP-a (18).

Tablica 1. Skraćeni prikaz komercijalnih imena, prednosti i nedostataka resorptivnih membrana.

Vrsta membrane	Komercijalni naziv	Prednosti	Nedostatci
Kolagena membrana	<ul style="list-style-type: none"> - BioGide - BioMend - Biosorb Membrane - Neomem - OsseoGuard - Ossix 	<ul style="list-style-type: none"> - dobra hemostatska sposobnost - slaba imunogenost - kemotaktično djelovanje na osteogene stanice - bioresorptivnost (nema potrebe za drugom operacijom) - dobra integracija u režanj - dobra dimenzionalna stabilnost - prirodni materijal - biokompatibilnost 	<ul style="list-style-type: none"> - rizik od prijenosa bolesti sa životinja - teško rukovanje - toksičnost produkata koji se koriste u kriznom umrežavanju - različito vrijeme resorpcije - prekratko vrijeme resorpcije → gubi se sposobnost barijere
Kitozan		<ul style="list-style-type: none"> - biokompatibilnost - slaba imunogenost - niska toksičnost - križnim umrežavanjem dobiju se dobra mehanička svojstva - biorazgradivost - prirodni materijal 	<ul style="list-style-type: none"> - nedovoljno podataka
Alginatne membrane		<ul style="list-style-type: none"> - biokompatibilnost - niska imunogenost - laka upotrebljivost 	<ul style="list-style-type: none"> - nedovoljno podataka o uporabi u GBR-u
Membrane od sintetskih polimera	<ul style="list-style-type: none"> - Atrisorb - Biofix - Epiguide - Resolut XT 	<ul style="list-style-type: none"> - dostupne u velikim količinama - bioresorptivne 	<ul style="list-style-type: none"> - uzrokuju upalne reakcije kod domaćina

	- Vicryl	- širok spektar mehaničkih svojstava i vremena resorpcije	
--	----------	---	--

Tablica 2. Skraćeni prikaz komercijalnih imena, prednosti i nedostataka neresorptivnih membrana

Vrsta membrane	Komercijalni naziv	Prednosti	Nedostatci
Eksponirana politetrafluoroetilenska membrana e-PTFE	- Gore- Tex	- zlatni standard - biokompatibilnost - biološki inertna - dobra mehanička svojstva	- velika poroznost → kolonizacija bakterija - potreba za drugom operacijom kojom se skida - potreba za fiksacijom pinovima
Politetrafluoroetilenska membrana velike gustoće d-PTFE	- Cytoplast (GBR; TXT) - Cytoplast Non resorb - TefGen FD - Nonresorbable ACE	- manje pore nego e-PTFE → rezistentnija na infekcije - lakše skidanje - nema potrebe za primarnim zatvaranjem rane - izvrsno očuvanje alveole nakon vađenja zuba	- može uzrokovati imunološku reakciju domaćina
Titanska ojačana politetrafluoroetilenska membrana		- izvrsna mehanička svojstva - lako rukovanje - biokompatibilnost - biološki inertna	

<p>Titanska membrana</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Frios BioneShields - Tocksystem Mesh - M-TAM - Ti-Micromesh ACE 	<ul style="list-style-type: none"> - biokompatibilnost - velika čvrstoća i krutost - mala gustoća i težina - izdržavanje visoke temperature - otpornost na koroziju - velika fleksibilnost - rezistentnost na infekcije - različitost oblika i veličina pora 	<ul style="list-style-type: none"> - oštri rubovi <p>membrane mogu dovesti do njezine ekspozicije</p>
---------------------------------	---	--	--

6. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ISHOD GBR-a

Puno znanstvenika ispituje utjecaj određenih čimbenika za koje se vjeruje da igraju ulogu u konačnim rezultatima terapije GBR-a.

Ti čimbenici su:

- 1) pušenje,
- 2) prekomjerno oticanje,
- 3) tenzija režnja,
- 4) kortikalna penetracija,
- 5) morfologija defekta,
- 6) širina i kut grebena,
- 7) fiksacija membrane,
- 8) vrsta materijala koji je upotrijebljen (53).

6.1. Pušenje

Provedene studije dale su rezultate koji pokazuju da nikotin ne utječe na uspjeh regeneracije GBR-om. Ali jedna od tih studija je pokazala smanjenje u gustoći regenerirane kosti (54).

6.2. Prekomjerno oticanje

Prekomjerno oticanje na mjestu primjene može dovesti do ekspozicije membrane te posljedično do infekcije i lošeg ishoda GBR-a. Isto tako, prisutnost infekcije može dovesti do prekomjernog oticanja i na taj način do lošeg ishoda GBR-a.

6.3. Tenzija režnja

Način na koje je režanj pripremljen može dovesti do prekomjerne tenzije sutura koje mogu puknuti i dovesti do ekspozicije membrane. Zato su Kfir i suradnici smislili postupak minimalno invazivne vođene regeneracije (eng. minimally invasive guided bone regeneration) da se izbjegne taj faktor neuspjeha terapije GBR-a (55).

6.4. Kortikalna penetracija

Dekortikacija kosti ubrzava regeneraciju, povećava koštanu augmentaciju i gustoću kosti (56).

6.5. Morfologija defekta

Na temelju istraživanja koje su preveli Zitzmann, Scharer i Marinello 1999. godine zaključeno je da morfologija defekta ne utječe značajno na ishod terapije GBR-a (57).

6.6. Širina i kut grebena

Park i suradnici su istraživali širinu i kut grebena kao čimbenik koji bi mogao djelovati na rezultat uspjeha terapije GBR-a. Našli su da na koštanu augmentaciju postupkom GBR-a širina grebena nije imala značajan utjecaj. No, kut grebena ($< 28^\circ$) rezultirao je većim smanjenjem visine defekta od kutova ($> 28^\circ$) (53).

6.7. Membranska fiksacija

Za poboljšanje stabilnosti membrane se koriste pinovi. Istraživanje je pokazalo da je fiksacija resorptivnih membrana dovela do poboljšanja koštane augmentacije (58).

6.8. Materijali korišteni u terapiji GBR-a

Ishod terapije jako je pod utjecajem adekvatno izabranog materijala za svaku situaciju u postupku GBR-a.

7. KOMPLIKACIJE I NJIHOVA KLASIFIKACIJA

Prerana izloženost membrane u usnoj šupljini je najčešća komplikacija u postupku GBR-a, ali postoje i druge komplikacije koje kompromitiraju ishod terapije. Komplikacije se mogu podijeliti na velike i male. Velike su dovele do dehiscencija i infekcija mekog tkiva i kompletnog gubitka koštanog nadomjestka. Kod malih komplikacija koštana regeneracija nije bila u potpunosti neuspješna (59). Kod liječenja eksponirane membrane, ekspoziciju e-PTFE membrane se dijeli na dvije klase:

- 1) mala mekotkivna fenestracija (≤ 3 mm) za klasu I,
- 2) velika mekotkivna fenestracija (> 3 mm) za klasu II (60).

Trebalo se čekati do 2015. godine da Fontana i suradnici ponude iscrpniju klasifikaciju komplikacija GBR-a. Njihova klasifikacija se dijeli na dvije klase komplikacija koje su: komplikacije cijeljenja i komplikacije kirurških postupaka. Svaka klasa je podijeljena na podklase (61).

7.1. Komplikacije cijeljenja i načini liječenja

Klasa I - mala izloženost membrane (≤ 3 mm) bez purulentnog eksudata

Način na koji se liječi ekspozicija membrane ovisi o vremenu koje je prošlo od tretmana do ekspozicije (61). Ako je membrana postala eksponirana unutar dva mjeseca, preporučuje se kirurški odstraniti eksponirani dio membrane, zašiti područja defekta i pokriti ih vezivnim transplantatom (61).

Istraživanje je pokazalo da bakterije naseljavaju augmentirano tkivo kod ekspozicija e-PTFE membrane u roku od 3 do 4 tjedana (60). Na temelju toga predloženo je da se membrane eksponirane nakon 4 mjeseca zadrže na mjestu što je duže moguće, ali da je uz to potrebno provoditi izvrsnu oralnu higijenu, ispirati usta 0,2% gelom klorheksidina dva puta dnevno te dolaziti na tjedne kontrole (61).

Klasa II – velika izloženost membrane (> 3 mm) bez purulentnog eksudata

U ovom slučaju membrane se treba imedijatno skinuti jer kod većine pacijenata još nije došlo do infekcije regeneriranog tkiva. Nakon toga režanj treba zašiti primarnim šavom, pustiti da cijeli kroz 4 do 5 mjeseci te propisati antibiotik kao profilaksu (61).

Klasa III – izloženost membrane s purulentnim eksudatom

Membrana se treba odmah skinuti, inficirani dio regeneriranog tkiva se treba kiretirati i očistiti te propisati antibiotik (61).

Klasa IV – apsces bez izloženosti membrane

Predstavlja najozbiljniju kliničku sliku. Nju karakterizira formacija apscesa u operativnom području bez ekspozicije membrane. Klinička slika apscesa se formira u roku od 3 do 4 tjedna nakon postavljanje membrane. Kod ove komplikacije membranu treba odmah skinuti. U slučaju da se apsces nalazi ispod membrane, inficirana područja treba kiretirati i očistiti ispiranjem lokalnim antibioticima i dati sistemski antibiotik. U slučaju da je apsces iznad membrane, nakon njenog uklanjanja, koštani nadomjestak se ostavi na mjestu netaknut ako nije inficiran i pokrije se resorptivnom membranom. Osim toga preporučuje se pacijenta pokriti antibioticima (61).

7.2. Komplikacije tijekom kirurškog postupka

Fontana i suradnici su podijelili kirurške komplikacije na tri vrste:

1) Oštećenje režnja

Ova komplikacija se može dogoditi kada se odiže režanj pune debljine. Pretjerano smanjenje rubova režnja ili njihovo oštećenje uzrokuje smanjenje perfuzije režnja krvlju i dovodi do nekroze. Takve greške mogu dovesti do izlaganja membrane i lošeg ishoda regeneracije (62).

2) Neurološke komplikacije

Tijekom odizanja režnja može doći do oštećenja živaca kao mentalnog živca u donjoj čeljusti ili infraorbitalnog živca u gornjoj, što može uzrokovati privremene ili trajne ispade osjeta (62).

3) Vaskularne komplikacije

Karakteristike ove komplikacije su krvarenje i edem u operiranom području (62).

8. RASPRAVA

Prije pokretanja rasprave oko najidealnije membrane za upotrebu, neophodno je navesti da ni vrsta materijala od kojeg je membrana izrađena ni svojstva same membrane ne bi mogli dati dobre rezultate ako se kliničar ne pridržava mjera minimalno invazivne operacije. To podrazumijeva izbjegavanje podizanja prevelikih reznjeva koji bi mogli dovesti do kirurških komplikacija kao što je spomenuto ranije u tekstu. Osim toga, literatura nas upućuje na to da treba izbjegavati drugu operaciju kojom bi se uklonila membrana kako bi se smanjio morbiditet pacijenata i kako ne bi došlo do oštećenja regeneriranog tkiva.

Kao što je spomenuto u ovom radu, membrana mora ispuniti pet važnih kriterija kako bi se mogla koristiti u postupku GBR-a. Ti su kriteriji nepropusnost i izolacija stanica, očuvanje prostora, biokompatibilnost, tkivna integracija i klinička upotrebljivost. Premda većina vrsta membrana na tržištu na nekakav način odgovara ovim kriterijima, neke od njih odgovaraju više neke manje pojedinim kriterijima, još uvijek je nemoguće reći koja je najbolja. Unatoč tome, na temelju dosadašnjih istraživanja za određene vrste membrane moguće je postaviti teze koje bi mogle opravdati upotrebu određene membrane prema obliku i mjestu koštanog defekta.

Istraživanje iz 1995. godine pokazalo je da resorptivne membrane dovode do regeneracije tkiva u vertikalnom i horizontalnom smjeru, a neresorptivne samo u vertikalnom te da primjenom resorptivnih membrana dolazi do manjih recesija gingive u usporedbi s neresorptivnim (63).

Neresorptivne membrane poput titanske ojačane PTFE, d-PTFE i potpuno titanske membrane su čvršće i rigidnije od resorptivnih membrana poput one rađene od kolagena što ih čini prikladnijima za određene vrste horizontalnih i vertikalnih defekata u kojima su pod konstantnim pritiskom sluznice usne šupljine, a ta mehanička svojstva pomažu u održavanju prostora za pravilnu regeneraciju kosti.

Koštani nadomjesni materijali također određuje vrstu membrane koja će se koristiti. Koštani nadomjestak u obliku sitnih čestica nije u mogućnosti očuvati prostor i formu pod membranom u defektima koji su pod pritiskom kao što je to na primjer horizontalni defekt stražnjeg dijela donje čeljusti. Korištenjem kolagene membrane, membrana bi kolabirala što ne dovodi do dobrih rezultata koštane regeneracije i zato se koriste rigidnije i čvršće neresorptivne membrane (64). Međutim, koštani nadomjestak u obliku blokova može biti upotrjebljen s fleksibilnom, resorptivnom i manje čvrstom kolagenom membranom.

Na kraju, sigurno je reći da će znanje kliničara o svojstvima svake vrste materijala na tržištu koji se koriste u GBR-u i njegove kirurške vještine odrediti velikom mjerom ishod terapije.

9. ZAKLJUČAK

Više od 30 godina je prošlo od pojave koncepta koji koristi membrane kao barijeru za regeneraciju kosti u vidu implantologije i liječenja parodontnih defekata. U to vrijeme zdravstveno tržište vidjelo je pojavu širokog spektra membrana različitih svojstava, oblika i metoda izrade.

Unatoč činjenici da je do danas postignut veliki napredak u tom području zahvaljujući brojnim provedenim istraživanjima, još uvijek je nemoguće sa sigurnošću reći koja je idealna membrana za određeni defekt. Uz to, unatoč napretku u stopi uspješnosti GBR postupka, još uvijek postoji značajna stopa komplikacija kod određenih defekata. Zato istraživanja moraju biti usmjerena prema boljem razumijevanju uzroka komplikacija te pronalaženju vrste membrane koja može biti dostupna u velikim količinama, jeftina i pogodna za sve vrste defekata.

10. LITERATURA

1. Retzepi M, Donos N. Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(6):567-76.
2. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J.* 2014;8:56-65.
3. De Angelis N, Felice P, Pellegrino G, Camurati A, Gambino P, Esposito M. Guided bone regeneration with and without a bone substitute at single post-extractive implants: 1-year post-loading results from a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2011;4(4):313-25.
4. Huljev D. Prepreke u cijeljenju rane. *Acta Med Croatica.* 2013;67(1):5-10.
5. Isaksson H. Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration. *Mech Res Commun.* 2012;42:22-31.
6. Cruess RL, Dumont J. Fracture healing. *Can J Surg.* 1975;18(5):403-13.
7. Augustin G. Termičko oštećenje kosti tijekom bušenja dvostupnjevanim svrdlom i svrdlom s protočnim hlađenjem [doktorska disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2011.
8. Brighton CT, Hunt RM. Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus. *J Orthop Trauma.* 1997;11(4):244-53.
9. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod.* 1994;64(3):175-88.
10. Farzad M, Mohammadi M. Guided bone regeneration: A literature review. *J Oral Health Oral Epidemiol.* 2012;1(1): 3-18.
11. Jardini MA, De Marco AC, Lima LA. Early healing pattern of autogenous bone grafts with and without e-PTFE membranes: A histomorphometric study in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2005;100(6):666 – 73
12. Krhen T. Indikacije i tehnike koštanih augmentacija kod implanto-protetske terapije u estetskoj zoni. [poslijediplomski specijalistički rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2015.
13. Kim Y, Kim S, Byeon J, Lee H, Um I, Lim S et al. Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2010;109(4):496-503.
14. Mellonig JT. Autogenous and allogeneic bone grafts in periodontal therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992;3(4):333-52

15. Russo R, Scarborough N. Inactivation of viruses in demineralized bone matrix. In: FDA Workshop on Tissue for Transplantation and Reproductive Tissue. Washington, DC: FDA; 1995:20-21.
16. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G, et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(12):1386-93.
17. Shetty V, Han TJ. Alloplastic materials in reconstructive periodontal surgery. *Dent Clin North Am.* 1991;35(3):521-30.
18. AlGhamdi AS, Shibly O, Ciancio SG. Osseous grafting part II: xenografts and alloplasts for periodontal regeneration-a literature review. *J Int Acad Periodontol.* 2010;12(2):39–44.
19. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone replacement materials and techniques used for achieving vertical alveolar bone augmentation. *Materials.* 2015;8(6):2953-93.
20. Suzuki O. Octacalcium phosphate: osteoconductivity and crystal chemistry. *Acta Biomater.* 2010;6(9):3379-87.
21. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation. *Materials.* 2015;8(6):2953-2993.
22. Klein CP, Driessen AA, de Groot K, van den Hooff A. Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. *J Biomed Mater Res.* 1983;17(5):769-84.
23. Wagner JR. Clinical and histological case study using resorbable hydroxylapatite for the repair of osseous defects prior to endosseous implant surgery. *J Oral Implantol.* 1989;15(3):186–92.
24. Sbricoli L, Guazzo R, Annunziata M, Gobbato L, Bressan E, Nastri L. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review. *Materials.* 2020;13(3):786.
25. Locci P, Calvitti M, Belcastro S, Pugliese M, Guerra M, Marinucci L et al. Phenotype Expression of Gingival Fibroblasts Cultured on Membranes Used in Guided Tissue Regeneration. *Journal of Periodontology.* 1997;68(9):857-863.
26. Charulatha V, Rajaram A. Influence of different crosslinking treatments on the physical properties of collagen membranes. *Biomaterials.* 2003;24(5):759-67.

27. Brunel G, Piantoni P, Elharar F, Benqué E, Marin P, Zahedi S. Regeneration of rat calvarial defects using a bioabsorbable membrane technique: influence of collagen cross-linking. *Journal of Periodontology*. 1996;67(12):1342-8.
28. Blumenthal NM. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol*. 1988;59(12):830-6.
29. Willershausen I, Barbeck M, Boehm N, Sader R, Willershausen B, Kirkpatrick CJ, et al. Non-cross-linked collagen type I/III materials enhance cell proliferation: in vitro and in vivo evidence. *J Appl Oral Sci*. 2014;22(1):29-37.
30. Rothamel D, Schwarz F, Fienitz T, Smeets R, Dreiseidler T, Ritter L, et al. Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: results of in vitro and in vivo examinations. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(1):146-54.
31. Pillai CKS, Paul W, Sharma CP. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Prog Polym Sci*. 2009;34:641–78.
32. Ma S, Chen Z, Qiao F, Sun Y, Yang X, Deng X, et al. Guided bone regeneration with tripolyphosphate cross-linked asymmetric chitosan membrane. *J Dent*. 2014;42(12):1603–12.
33. Fernandes PG, Novaes AB Jr, de Queiroz AC, de Souza SL, Taba M Jr, Palioto DB, et al. Ridge preservation with acellular dermal matrix and anorganic bone matrix cellbinding peptide P-15 after tooth extraction in humans. *J Periodontol*. 2011;82(1):72-9.
34. Yan JJ, Tsai AY, Wong MY, Hou LT. Comparison of acellular dermal graft and palatal autograft in the reconstruction of keratinized gingiva around dental implants: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006;26(3):287-92.
35. Silverstein LH, Gornstein RA, Callan DP. The similarities between an acellular dermal allograft and a palatal graft for tissue augmentation: a clinical case. *Dentistry Today*. 1999;18(3):76-9.
36. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*. 2012;37(1):106-26.
37. Buser D, Brägger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implant Res* 1990;1(1):22–32.
38. Hoffmann O, Bartee BK, Beaumont C, Kasaj A, Deli G, Zafiroopoulos G-G. Alveolar bone preservation in extraction sockets using non-resorbable dPTFE membranes: a retrospective non-randomized study. *J Periodontol*. 2008;79(8):1355–69.

39. Ronda M, Rebaudi A, Torelli L, Stacchi C. Expanded vs. dense polytetrafluoroethylene membranes in vertical ridge augmentation around dental implants: a prospective randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(7):859–66.
40. Carbonell JM, Martin IS, Santos A, Pujol A, Sanz-Moliner JD, Nart J. High-density polytetrafluoroethylene membrane in guided bone and tissue regeneration procedures: a literature review, *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(1):75-84.
41. Hardwick R, Hayes BK, Flynn C. Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol.* 1995;66(6):495-505.
42. Gentile P, Chiono V, Tonda-Turo C, Ferreira AM, Ciardelli G. Polymeric membranes for guided bone regeneration. *Biotechnol J.* 2011;6(10):1187-97.
43. Piattelli A, Scarano A, Coraggio F, Matarasso S. Early tissue reactions to polylactic acid resorbable membranes: a histological and histochemical study in rabbit. *Biomaterials.* 1998;19(10):889-96.
44. Simion M, Maglione M, Iamoni F, Scarano A, Piattelli A, Salvato A. Bacterial penetration through Resolut resorbable membrane in vitro. An histological and scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8(1):23-31
45. Meinig RP. Clinical use of resorbable polymeric membranes in the treatment of bone defects. *Orthop Clin North Am.* 2010;41(1):39-47.
46. Wang RR, Fenton A. Titanium for prosthodontic applications: a review of the literature. *Quintessence Int.* 1996;27(6):401–8.
47. Jasser Reham AL, Andreana S. An overview of bone augmentation techniques. *Clin Case Rep Rev.* 2016;2(4):393-8.
48. Schopper C, Goriwoda W, Moser D, Spassova E, Watzinger F, Ewers R. Long-term results after guided bone regeneration with resorbable and microporous titanium membranes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2001;13(3):449–58.
49. Becker W, Becker BE, Mellonig J, Caffesse RG, Warrar K, Caton JG, et al. A prospective multi-center study evaluating periodontal regeneration for Class II furcation invasions and intrabony defects after treatment with a bioabsorbable barrier membrane: 1-year results. *J Periodontol.* 1996;67(7):641–9.
50. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(4):420–32; discussion 432-3.

51. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials*. 2001;22(12):1599-606.
52. Hao J, Acharya A, Chen K, Chou J, Kasugai S, Lang NP. Novel bioresorbable strontium hydroxyapatite membrane for guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(1):1–7.
53. Park S-H, Wang H-L. Clinical significance of incision location on guided bone regeneration: human study. *J Periodontol*. 2007;78(1):47–51.
54. Saldanha JB, Pimentel SP, Casati MZ, Sallum EA, Barbieri D, Moreno HJ, et al. Guided bone regeneration may be negatively influenced by nicotine administration: a histologic study in dogs. *J Periodontol*. 2004;75(4):565–71.
55. Kfir E, Kfir V, Eliav E, Kaluski E. Minimally invasive guided bone regeneration. *J Oral Implantol*. 2007;33(4):205–10.
56. Majzoub Z, Berengo M, Giardino R, Aldini NN, Cordioli G. Role of intramarrow penetration in osseous repair: a pilot study in the rabbit calvaria. *J Periodontol*. 1999;70(12):1501–10.
57. Zitzmann NU, Schärer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration: Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol*. 1999;26(10):673–82.
58. Amano Y, Ota M, Sekiguchi K, Shibukawa Y, Yamada S. Evaluation of a poly-l-lactic acid membrane and membrane fixing pin for guided tissue regeneration on bone defects in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(2):155–63.
59. Merli M, Migani M, Esposito M. Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts: resorbable barriers supported by osteosynthesis plates versus titaniumreinforced barriers. A preliminary report of a blinded, randomized controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(3):373-82.
60. Verardi S, Simion M. Management of the exposure of e-PTFE membranes in guided bone regeneration. *Pract Proced Aesthet Dent*. 2007;19(2):111–7.
61. Fontana F, Rocchietta I, Simion M. Complications in guided bone regeneration. In: *Dental Implant Complications*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015. p. 362–82.

62. Fontana F, Maschera E, Rocchietta I, Simion M. Clinical classification of complications in guided bone regeneration procedures by means of a nonresorbable membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(3):265–73.
63. Hugoson A, Ravald N, Fornell J, Johard G, Teiwik A, Gottlow J. Treatment of class II furcation involvements in humans with bioresorbable and nonresorbable guided tissue regeneration barriers. A randomized multi-center study. *J Periodontol.* 1995;66(7):624–34.
64. Naung NY, Shehata E, Van Sickels JE. Resorbable versus nonresorbable membranes: When and why? *Dent Clin North Am.* 2019;63(3):419–31.

11. ŽIVOTOPIS

Ninib Malki rođen je 12. rujna 1988. godine u Kamechliju, u Siriji gdje završava osnovnu školu. 2001. godine dolazi u Belgiju u kojoj nakon godinu dana učenja francuskog jezika upisuje Athene Royal De Jette u kojoj završava svoje srednjoškolsko obrazovanje. 2014. godine dolazi u Hrvatsku i godinu dana uči hrvatski jezik u sklopu programa Croaticum na Filozofskom fakultetu. Stomatološki fakultet upisuje 2015. godine. Tijekom studija radio je kao dentalni asistent u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.