

Osteoindukcijski potencijal različitih regenerativnih materijala

Turk, Jana

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:127:238266>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-19**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Jana Turk

**OSTEOINDUKCIJSKI POTENCIJAL
RAZLIČITIH REGENERATIVNIH
MATERIJALA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren u: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za parodontologiju.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Puhar, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Željana Klječanin Franić, prof.

Lektor engleskog jezika: Janet Ann Tuškan, prof.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 28 stranica

1 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

Velika hvala mom mentoru doc. dr. sc. Ivanu Puharu za stručnu pomoć, susretljivost i korisne savjete prilikom izrade ovog rada.

Hvala mojoj obitelji na podršci prilikom izrade ovog rada i cijelog studija. Također, hvala svim prijateljima i kolegama. Uz vas je studiranje bilo ljepše, a svaki ispit lakši.

Hvala mom bratu Jakovu za pomoć kod izrade ovog rada i suživot tijekom studija. S tobom je sve bilo pozitivnije i lakše.

Hvala mom Mislavu na svakoj šali, iznenađenju i uljepšanom danu.

Hvala mojoj Ivani na svim usponima i padovima na zajedničkom putu do diplome.

Posebno hvala mojoj baki i djedu, kojima ova diploma pričinjava jednaku radost kao i meni.

Najviše hvala mojim roditeljima. Hvala što vjerujete u mene i usmjeravate me da budem najbolja verzija sebe.

OSTEOINDUKCIJSKI POTENCIJAL RAZLIČITIH REGENERATIVNIH MATERIJALA

Sažetak

Parodontitis je bolest potpornih tkiva zuba. Svijest o liječenju parodontitisa s godinama biva sve više zastupljena. S ciljem smanjenja dubine džepa i obnove morfologije kosti primjenjuju se razne metode liječenja. Kako bi se postigla regeneracija kosti i tkiva primjenjuju se regenerativne tehnike u kombinaciji s odgovarajućim materijalima, s različitim učinkom na kost. Idealan materijal trebao bi imati svojstvo osteogeneze, osteoindukcije i osteokondukcije. Jedini materijal s tim karakteristikama jest autogena kost. Kako bi se smanjile nuspojave autogenih transplanata, istražuje se osteoindukcijski potencijal alogenih, ksenogenih te aloplastičnih materijala. Ti materijali nisu još u potpunosti istraženi te su potrebna daljnja klinička istraživanja radi dokazivanja njihova osteoindukcijskog potencijala.

Ključne riječi: parodontitis; regenerativne tehnike; osteoindukcijski potencijal; kost

THE OSTEOINDUCTIVE POTENTIAL OF DIFFERENT REGENERATIVE MATERIALS

Summary

Periodontitis is a disease of the supporting tissues of the teeth. Awareness of the treatment of periodontitis has become more prevalent over recent years. In order to reduce pocket depth and restore bone morphology, various treatment methods are used. In order to achieve bone and tissue regeneration, regenerative techniques are used in combination with appropriate materials, with different effects on bone. The ideal material should have the properties of osteogenesis, osteoinduction and osteoconduction. The only material with these characteristics is autogenous bone. In order to reduce the side effects of autogenous transplants, the osteoinduction potential of allogeneic, xenogeneic and alloplastic materials has been investigated. These materials have not yet been fully investigated and further clinical research is needed to demonstrate their osteoinductive potential.

Keywords: periodontitis; regenerative techniques; osteoinductive potential; bone

Popis skraćenica

BCP (engl. *biphasic calcium phosphate*) – bifazični kalcijev fosfat

BMP (engl. *bone morphogenetic protein*) – koštani morfogenetski protein

β TCP (engl. *β tricalcium-phosphate*) – β -trikalcijev fosfat

CAL (engl. *clinical attachment level*) – razina kliničkog pričvrstka

DBM (engl. *demineralized bone matrix*) – demineralizirani koštani matriks

DFDBA (engl. *demineralized freeze-dried bone allograft*) – dekalificirani suho zamrznuti koštani transplantat

EDTA – etilendiaminotetraoctena kiselina

FDA (engl. *Food and Drug Administration*) – Američka agencija za hranu i lijekove

FDBA (engl. *freeze-dried bone allograft*) – mineralizirani transplantat suho zamrznute kosti

GBR (engl. *guided bone regeneration*) – vođena koštana regeneracija

GTR (engl. *guided tissue regeneration*) – vođena tkivna regeneracija

HA – hidroksiapatit

PD (engl. *probing depth*) – dubina sondiranja

PDL – parodontni ligament

SEM – skenirajući elektronski mikroskop

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OSTEOINDUKCIJSKI POTENCIJAL REGENERATIVNIH MATERIJALA	3
2.1 Cijeljenje rane	4
2.2. Nekirurška terapija	4
2.3. Kirurška terapija	5
2.3.1. Čimbenici uspješnosti regenerativne terapije	5
2.4 Regenerativna parodontna kirurgija	7
2.4.1. Vođena regeneracija tkiva i kosti.....	7
2.4.2. Emdogain	8
2.5. Materijali za ispunjavanje koštanih defekata.....	9
2.5.1. Autogeni transplantati	9
2.5.2. Alogeni transplantati	10
2.5.3. Ksenogeni transplantati.....	10
2.5.4. Alopastični transplantati	11
2.6. Osteoindukcija	13
3. RASPRAVA.....	18
4. ZAKLJUČAK	21
5. LITERATURA.....	23
6. ŽIVOTOPIS	27

Parodontitis je kronična upalna bolest parodontnih tkiva uzrokovana brojnim patogenima, koja s vremenom rezultira gubitkom pričvrstka i destrukcijom alveolarne kosti. Upala zahvaća parodont, koji se naziva i pričvrstni aparat zuba, a čine ga gingiva, parodontni ligament (PDL), zubni cement i alveolarna kost. Njegova je glavna funkcija distribucija i resorpcija sila koje se stvaraju pri žvakanju te sidrenje zuba u alveoli (1). Klinički su za simptome parodontitisa karakteristične promjene strukture gingive, crvenilo i oteklina uz povećanu sklonost krvarenju pri sondiranju gingivnog džepa. Kako bolest napreduje, dolazi do povećane pokretljivosti zubi. Rendgenskom dijagnostikom uočava se umjeren ili veći gubitak alveolarne kosti. Gubitak kosti koji napreduje podjednako na svim mjestima naziva se horizontalni gubitak kosti, a vertikalnim gubitkom definiraju se angularni koštani defekti nastali zbog razaranja kosti na različitim površinama zubi, različitim intenzitetom. Važan cilj parodontne terapije jest smanjivanje dubine parodontnog džepa kako bi se zaustavilo napredovanje bolesti. Kod pacijenata s parodontitisom pristupa se nekirurškoj terapiji kojoj je cilj eliminacija patogena, redukcija džepa te informiranje i motiviranje pacijenta o oralnoj higijeni. U uznapredovalim slučajevima, kao što su prisutnost intrakoštanih džepova i zahvaćenih furkacija, pristupa se i kirurškoj terapiji. Ona može biti regenerativna, resektivna i mukogingivna. Svrha joj je rekonstruirati defekte nastale infektivnim procesima. S ciljem obnove kosti primjenjuju se različiti materijali. Većina je njih osteokonduktivna, dok su samo neki osteoinduktivni. Osteoindukcija je svojstvo materijala kojem se teži i predmet je mnogih istraživanja. Cilj je ovog diplomskog rada objasniti pojam osteoindukcije te usporediti i protumačiti osteoindukcijski potencijal različitih koštanih nadomjesnih materijala.

2. OSTEOINDUKCIJSKI POTENCIJAL REGENERATIVNIH MATERIJALA

2.1 Cijeljenje rane

Histološkim istraživanjem utvrđeno je različito cijeljenje rane nakon parodontnih kirurških zahvata. Cijeljenje reparacijom, odnosno formacijom dugog spojnog epitela karakterizira tanki epitel ekstenđiran apikalno između površine korijena i vezivnog tkiva gingive (2, 3). Reparacija vezivnog tkiva opisana je ponovnim pričvršćivanjem kolagenih vlakana okomito i paralelno na površinu korijena nakon provedenih kirurških tehnika.

Suprotno tomu, pojam parodontna regeneracija označava *de novo* stvaranje cementa, parodontnog ligamenta, alveolarne kosti i gingive (*restitutio ad integrum*) (4).

Traumatska ozljeda uzrokuje ozljedu krvnih žila i hemoragijsko krvarenje te se razvija krvni ugrušak. Krvni ugrušak ima dvije funkcije: služi kao privremena zaštita oštećenom tkivu i kao matriks za migraciju stanica (5). Stvaranje krvnog ugruška kreće u ranoj fazi upale. Unutar nekoliko sati od ozljede dolazi do migracije upalnih stanica (dominantno neutrofila i monocita) u krvni ugrušak. Njihova je zadaća čišćenje rane od bakterija i nekrotičnog tkiva. Unutar tri dana upalna reakcija prelazi u kasnu fazu. Dolazi do migracije makrofaga koji lučenjem faktora rasta i citokina djeluju na proliferaciju i migraciju fibroblasta, endotelnih stanica i stanica glatkog mišićja. Tim procesom nastaje granulacijsko tkivo koje tada podliježe maturaciji i remodelaciji. Maturacija granulacijskog tkiva vodi do reparacije ili regeneracije oštećenog tkiva. Hoće li tkivo cijeliti reparacijom ili regeneracijom, ovisi o dva bitna čimbenika: dostupnosti progenitornih nediferenciranih stanica i prisutnosti signala nužnih za stimulaciju tih stanica (6).

2.2. Nekirurška terapija

Inicijalna nekirurška terapija podrazumijeva mehaničko uklanjanje subgingivnog, supragingivnog plaka i kamenca. U tu se svrhu primjenjuju ultrazvučni i zvučni uređaji, pjeskare te ručni instrumenti (7). Klinički ishod nekirurške terapije ovisi o terapeutovim sposobnostima i motivaciji pacijenta. Nakon završene inicijalne terapije slijedi period od 6 do 8 tjedana potrebnih za adekvatno cijeljenje tkiva (8). Pacijent tada dolazi na reevaluaciju gdje se procjenjuje ishod parodontološke inicijalne terapije. Ovisno o kliničkim parametrima terapeut odlučuje o daljnjem tijeku terapije. Nekirurška terapija često dovodi do uspješne kontrole parodontitisa, međutim u područjima gdje su upala i rezidualni duboki džepovi i dalje prisutni pristupa se parodontnoj kirurgiji kao sljedećoj fazi terapije.

2.3. Kirurška terapija

Kirurška terapija često je neizostavan dio liječenja parodontne bolesti. Kirurškom terapijom nastoji se postići dugotrajno očuvanje parodonta. Ciljevi terapije su:

- omogućiti pravilan pristup za profesionalno struganje i poliranje korijena
- uspostaviti gingivnu morfologiju s ciljem bolje kontrole plaka koju provodi pacijent
- regenerirati parodontni pričvrstak izgubljen tijekom parodontne bolesti.

Kirurške tehnike dijele se na resektivne i regenerativne. Odlučujući čimbenici u odabiru tehnike jesu oblik i dubina koštanog defekta. Horizontalna resorpcija (suprakoštani defekt) i vertikalna resorpcija (intrakoštani defekt) do 3 mm indikacija su za resektivnu kirurgiju, dok kod dubljih vertikalnih defekata prednost ima regenerativna kirurgija.

2.3.1. Čimbenici uspješnosti regenerativne terapije

Kao posljedica parodontne bolesti nastaju tri tipa koštanih defekata: suprakoštani ili horizontalni defekt, intrakoštani ili vertikalni defekt i intraradikularni i furkacijski defekt.

Suprakoštani defekti nastaju tijekom horizontalnog gubitka kosti te im je dno parodontnog džepa smješteno koronalnije od vrha alveolarnog grebena.

Intrakoštani defekti (infraalveolarni džepovi) dijele se s obzirom na zahvaćenost zubnih zidova na:

- trozidni koštani džep koji je omeđen jednim zubnim zidom i tri koštana zida
- dvozidni koštani džep ili interdentalni krater omeđen dvama zubnim zidovima i dvama koštanim zidovima, jednim vestibularnim i jednim oralnim
- jednozidni koštani džep omeđen jednim koštanim zidom, vestibularno ili oralno i mekim tkivom
- kombinirani koštani džep ili zdjelica defekt omeđen s više zidova jednog zuba i kosti.

Dehiscencije i fenestracije oblik su gubitka kosti na koronalnoj površini korijena. Dehiscencija je potpuni gubitak kosti, dok je fenestracija njezin djelomičan gubitak, odnosno kost je prisutna u najkoronalnijem dijelu pa defekt izgleda poput prozora.

Uspješnost regenerativne terapije nepredvidiva je i ovisi o mnogo lokalnih i sistemskih faktora te odabiru kirurške tehnike. Terapijski napredak očituje se u dobitku kliničkog pričvrstka i smanjenju dubine sondiranja (PD).

Odlučujući čimbenici za klinički ishod regenerativne terapije su:

- čimbenici vezani za pacijenta
- čimbenici vezani za defekt
- čimbenici vezani za kirurgiju.

Čimbenici vezani za pacijenta jesu kontrola plaka, pušenje te prisutnost specifičnog i perzistirajućeg kompleksa patogenih bakterija. Bolji klinički ishod u obliku dobitka pričvrstka uočen je kod pacijenata s boljom oralnom higijenom. Istraživanja su pokazala znatno lošiji klinički ishod u pušača nego u nepušača. Dobitak pričvrstka kod pacijenata koji konzumiraju više od deset cigareta dnevno bio je $2,1 \pm 1,2$ mm u usporedbi s rezultatom od $5,2 \pm 1,9$ mm kod nepušača (9).

Morfologija intrakoštanog defekta znatno utječe na cijeljenje. Istraživanja su pokazala da dublji i užiji defekti imaju veći potencijal za regeneraciju. Cortellini i Tonetti navode da intrakoštani defekti s manjim kutom ($\leq 25^\circ$) nakon regenerativne terapije imaju veći dobitak pričvrstka od defekata s većim kutom ($\geq 37^\circ$) (9). Nadalje, bitan je čimbenik defekta i broj preostalih zidova. U jednom su istraživanju ispitivali gelastu formulaciju proteina caklinskog matriksa u defektima s deficijentnom anatomskom potporom (jednozidni i široki defekt). Znatniji dobitak pričvrstka zabilježen je kod trozidnih defekata. Upotrebom neresorptivnih membrana nisu zabilježene znatnije razlike u cijeljenju.

Dodatni čimbenici su endodontski status zuba i mobilnost zuba. Ispravno endodontski liječen zub ne utječe negativno na cijeljenje defekta. Zubi s početnom horizontalnom mobilnošću < 1 mm imaju dobru prognozu za regeneraciju (9).

U skladu s tim pacijenti s optimalnom kontrolom plaka, nepušači te oni s vitalnim ili ispravno endodontski liječenim i nepomičnim zubom s užim i dubljim defektima s vremenom pokazuju bolje vrijednosti dobitka pričvrstka i kosti.

Kirurški aspekti uspješnog cijeljenja defekta jesu osiguravanje prostora između površine korijena i režnja za stvaranje krvnog ugruška, stabilnost krvnog ugruška na površini korijena te sprečavanje prerastanja mekog tkiva u defekt zbog bakterijske kontaminacije (9).

2.4 Regenerativna parodontna kirurgija

Rezultat nekirurške i konvencionalne kirurške terapije obično je zdravo parodontno tkivo s redukcijom dubine džepa i povećanjem razine pričvrstka. Histološka istraživanja na ljudima i životinjama pokazala su da je cijeljenje nakon konvencionalne parodontne terapije predominantno obilježeno reparacijom, odnosno stvaranjem dugog epitelnog pričvrstka, dok je u manjem postotku u apikalnom dijelu defekta prisutna regeneracija (10). U skladu s tim parodontna regeneracija označava dobitak pričvrstka putem novog cementa s funkcionalno orijentiranim kolagenim vlaknima na prethodno ogoljelu površinu korijena usporedno sa stvaranjem nove alveolarne kosti (10). U svrhu poboljšanja estetike i funkcije primjenjuju se regenerativni kirurški postupci s pomoću kojih se u koštanim defektima izgubljeni pričvrstak može obnoviti.

Terapijski postupci u regenerativnoj kirurgiji jesu koštano vođena regeneracija tkiva (GTR), vođena regeneracija kosti (GBR), augmentacija kosti te upotreba faktora rasta i proteina matriksa (Emdogain).

2.4.1. Vođena regeneracija tkiva i kosti

Princip GTR-a jest postavljanje membrane kako neostegeona tkiva ne bi interferirala s procesom regeneracije kosti. Cilj je isključiti proliferativno epitelno i vezivno tkivo i tako potaknuti rast osteoprogenitornih stanica. U tu se svrhu koriste neresorptivne i resorptivne membrane s odgovarajućim materijalima za nadoknadu kosti ili bez njih. Poželjne karakteristike membrana jesu biokompatibilnost, ekskluzija stanica, integracija s tkivom domaćina, sposobnost stvaranja prostora i adekvatna mehanička i fizička svojstva te jednostavnost upotrebe (11). U prvih šest mjeseci gubitka alveolarne kosti prisutan je horizontalni gubitak kosti, a nakon toga dolazi do vertikalnog gubitka. Neresorptivne membrane povezuju se s povećanom mogućnosti komplikacija. Najčešće je to ekspozicija

membrane kroz meko tkivo zbog napetosti u mekom tkivu u kombinaciji s oskudnom vaskularnom potporom (11).

U slučaju ekspozicije resorptivne membrane uočeno je spontano cijeljenje, što je vjerojatno rezultat brze degradacije membrane, a ne ponovnog stvaranja mekog tkiva. Kako bi se smanjio rizik od te komplikacije, tijekom regenerativne kirurgije bitno je obratiti pažnju na pravilno postavljanje materijala, odgovarajuće zatvaranje i dezinfekciju rane te poslijeoperacijsku kontrolu.

2.4.2. Emdogain

Emdogain je derivat caklinskog matriksa koji potiče regeneraciju mekih i tvrdih struktura. Resorptivni je materijal i sastoji se hidrofobnih proteina caklinskog matriksa koji pripadaju skupini amelogenina. Mehanizam njegova djelovanja u parodontnoj regeneraciji temelji se na oponašanju procesa koji se zbivaju tijekom morfodiferencijacije i histodiferencijacije korijena i parodonta. Derivati caklinskog matriksa važni su regulatori u stvaranju cementa (12, 13). S obzirom na to acelularni cement stvara se kad mezenhimne stanice dentalnog folikula dođu u kontakt s endogenim ili egzogenim caklinskim matriksom (14). Primjenjuje se na prethodno tretiranu površinu korijena etilendiaminotetraoctenom kiselinom (EDTA).

U jednom istraživanju testirali su hipotezu da Emdogain potiče regeneraciju parodonta tako da djeluje na diferencijaciju stanica potrebnih za sintezu novog PDL-a, kosti i matriksa cementa. Proučavali su diferencijaciju stanica na parodontu štakora koristeći se topikalnim Emdogainom. Ustanovili su da on ne pridonosi diferencijaciji stanica koje sudjeluju u formiranju novog PDL-a, cementa i alveolarne kosti, već da je došlo do poboljšanja zbog isključenja epitelnih stanica, spontanog cijeljenja kroz vrijeme te odsutnosti stvaranja bakterijskog plaka (15). Pravi učinak Emdogaina na diferencijaciju stanica i njegov molekularni mehanizam još se uvijek istražuje (15).

2.5. Materijali za ispunjavanje koštanih defekata

Transplantacija je kirurško prenošenje živog tkiva ili cijelog organa koje u transplantacijskom mjestu ostaje vitalno. Implantacija je kirurško prenošenje mrtvog tkiva, neživih ostataka ili tkivu stranih materijala. Koštani graftovi sve su više zastupljeni u dentalnoj medicini. Koriste se za popunjavanje defekata nakon trauma, parodontoloških bolesti, infekcija te biomehaničkih i skeletnih poremećaja.

Materijali za ispunjavanje intralveolarnih koštanih defekata su:

- autogeni transplantati
- alogeni transplantati
- ksenotransplantati/heterotransplantati
- aloplastični transplantati (16).

Idealan materijal za nadoknadu kosti trebao bi omogućiti osteokonduktivan matriks u svrhu vaskularne invazije i celularne infiltracije, imati osteoindukcijski potencijal induciranjem mezenhimnih stanica na diferencijaciju u zrele osteoblaste te sadržavati osteogene progenitorne stanice u koštanom transplantatu. Prema učinku koji stvaraju na kost materijali za transplantaciju u koštanim defektima mogu biti osteogeni, osteokonduktivni i osteoinduktivni. Osteogeneza je svojstvo transplantiranog materijala pri čemu je nova kost rezultat osteoprogenitornih stanica koje se nalaze u tom materijalu. Osteokondukcija je poticanje stvaranja nove kosti pri čemu transplantirani materijal služi kao nosač za stvaranje kosti. On sam nema sposobnost stvaranja kosti. Osteoindukcija je svojstvo transplantata da otpušta faktore rasta i druge medijatore koji potiču stvaranje nove kosti.

2.5.1. Autogeni transplantati

Autogeni transplantati jesu materijali koji se prenose s jednog na drugo mjesto iste jedinke. Smatraju se zlatnim standardom za nadoknadu kosti zbog svoje sposobnosti otpuštanja osteogenih faktora rasta koji utječe na diferencijaciju i proliferaciju progenitornih stanica te zato što su jedini materijali sa svojstvom osteogeneze, osteoindukcije i osteokondukcije. Mogu biti ekstraoralni i intraoralni. Intraoralni se najčešće uzimaju s područja brade, tubera maksile, retromolarnog prostora mandibule, bezubih dijelova čeljusti i zarastajućih mjesta

ekstrakcije, dok se ekstraoralni uzimaju iz srži grebena ilijačne kosti. Nadalje, oni ne predstavljaju rizik za imunosnu reakciju ili prijenos bolesti. Postupno se resorbiraju te zamjenjuju novom kosti. Nedostaci su im ograničena opskrba kosti i morbiditet mjesta s kojeg se kost uzima (16 – 20).

2.5.2. Alogeni transplantati

Nedostaci autogene kosti nastojali su se poboljšati primjenom alogenih transplanatata. Alogeni transplantati prenose se između različitih jedinki iste vrste. Kortikalna/trabekularna kost ili demineralizirani koštani matriks transplantirani su u drugog pacijenta. Osteokonduktivni su, a kada se primjenjuju u svježe zamrznutom ili demineraliziranom obliku, posjeduju limitirana osteoinduktivna svojstva. Prednosti su im da ne zahtijevaju drugi kirurški zahvat za uzimanje transplantata te da postoje u neograničenoj količini. Nedostaci su im potencijalna mogućnost prijenosa bolesti i bakterijska infekcija. Kako bi se smanjila antigenost tih transplanata i smanjio rizik od prijenosa bolesti, ti se transplantati prije upotrebe zamrzavaju te izlažu kemikalijama i radijaciji. U njih ubrajamo: zamrznutu ilijačnu kost, mineralizirani transplantat suho zamrznute kosti (FDBA) i dekalificirani suho zamrznuti koštani transplantat (DFDBA).

DFDBA se već tri desetljeća upotrebljava za popunjavanje koštanih defekata jer sadržava osteoinduktivne faktore rasta s mogućnošću stanične migracije i diferencijacije progenitornih stanica u osteoblaste. Demineralizacija takvih materijala izlaže koštane morfogenetske proteine (BMP) te im povećava osteoinduktivni potencijal. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) proglasila je DFDBA osteoinduktivnim materijalom zbog svoje sposobnosti regeneracije parodontnih tkiva.

2.5.3. Ksenogeni transplantati

Ksenotransplantati su transplantati uzeti od davatelja neke druge vrste, najčešće goveda ili svinje. Oni se također obrađuju u svrhu uklanjanja organskih sastojaka i dobivanja anorganskog oblika koštanog matriksa, uglavnom sastavljenog od hidroksiapatita. Najčešće korišteni takvi proizvodi su: BioOss, Endobone, Laddec i Bon-Apatit. Posjeduju svojstvo osteokondukcije.

2.5.4. Aloplastični transplantati

Aloplastični materijali su sintetski, inertni, biokompatibilni i bioaktivni transplantati koji u svom sastavu imaju kemijske komponente prirodne kosti (kalcij i fosfat). Za razliku od alogениh i ksenogenih materijala ne predstavljaju rizik za prijenos bolesti. Primjenjuju se u kombinaciji s faktorima rasta i membranama u svrhu povećanja regenerativne sposobnosti. Ispunjavaju svojstvo osteokondukcije.

Ovoj skupini materijala pripadaju:

- polimeri
- keramika
- metali
- kompoziti (20).

Razlikujemo prirodne i sintetičke polimere. Prirodni polimeri kolagen, fibrin, gelatin, škrob i hijaluronska kiselina biokompatibilni su, bioaktivni te biorazgradivi materijali. Velik je nedostatak tih materijala slaba mehanička snaga i visok stupanj degradacije. Osteokonduktivni su dok se njihova osteoinduktivnost još uvijek ispituje (20 – 23).

Hijaluronska kiselina jest glikozaminoglikan koji sudjeluje u tkivnoj regeneraciji. U cijeljenju rane ima ulogu faktora rasta. U inicijalnoj fazi cijeljenja stvara se privremeni matriks bogat fibrinom i hijaluronskom kiselinom. Hidrofilno svojstvo hijaluronske kiseline inducira migraciju fibroblasta i endotelnih stanica u defekt. Hidrofobno svojstvo hijaluronske kiseline proizlazi iz njezine viskoznosti, koja pomaže odgoditi naseljavanje virusa i bakterija u to područje. Hijaluronska kiselina ima nekoliko uloga u cijeljenju defekata. U inicijalnoj fazi upale veže se za fibrinski ugrušak te aktivira upalne stanice kao što su makrofagi i leukociti, stimulirajući njihovu migraciju. Također, stimulira stvaranje citokina, keratinocita, fibroblasta i osteoblasta. Njezinom razgradnjom nastaje hijaluronska kiselina niske molekularne mase, koja sudjeluje u angiogenezi. Mendes i suradnici evaluirali su učinak topikalno primijenjene hijaluronske kiseline u ekstrakcijsko područje. Ustanovili su među ostalim da stimulira ekspresiju osteogenih proteina kao što je BMP 2 i osteopontin (24).

Upotrebljava se i kao nosač za alogene osteoinduktivne materijale (DFDBA) s ciljem njegove lakše manipulacije. Biokompatibilna je, biorazgradiva i netoksična.

Sintetički polimeri razlikuju se prema poroznosti, mehaničkim svojstvima, vremenu razgradnje i obliku. Najčešće su polialfa-hidroksilne kiseline kao što su poliglikolna kiselina, polilaktična kiselina i kaprolakton. Razgradni produkt tih polimera jesu glikolna i laktična kiselina koje se prirodno nalaze u ljudskom organizmu. Glavni su im nedostatak slaba mehanička svojstva. Jedini sintetički polimer s potencijalom osteoindukcije jest polihidroksietilmetakrilat (20).

Keramika je biorazgradivi polimer prirodnog ili sintetičkog podrijetla. Primjer keramike prirodnog podrijetla jest koraljni hidroksiapatit (HA), dok su sintetički HA ili beta-trikalcijevi fosfat (β TCP) najviše zastupljeni među keramikom sintetičkog podrijetla. Njihovom se kombinacijom razvio bifazični kalcijev fosfat (BCP). Kalcij-fosfatna keramika nalikuje na mineralni sastav ljudskih kostiju i zuba. Glavne prednosti su im izvrsna biokompatibilnost, biorazgradivost i osteokondukcija. Potiču osteointegraciju stvarajući bioaktivni sloj apatita na svojoj površini te vezanjem za citokine i adhezivne proteine koji služe kao nosač za pričvršćivanje stanica (20, 21).

Faktori koji utječu na osteoinduktivnost su (21):

- makrostruktura (makroporozitet, konkavnost)
- struktura površine (mikroporoznost)
- kemijska struktura (dodavanje silikata, stroncija itd.).

Poboljšanjem makrostrukture, strukture površine i dodavanjem raznih materijala njihovoj kemijskoj strukturi raste im osteoindukcijski potencijal (20, 22, 23).

Bioaktivna stakla i staklokeramika jesu biorazgradivi materijali čiji se omjer razgradnje može kontrolirati. Svojom razgradnjom otpuštaju ione koji pridonose angiogenezi i osteogenezi.

Metali posjeduju izvrsna mehanička svojstva te su morfološki i mehanički slični trabekularnoj kosti. Nedostaci su im manjak mekotiivne potpore i toksičnost zbog nakupljanja metalnih iona prilikom korozije.

2.6. Osteoindukcija

Osteoindukcija je sposobnost poticanja stvaranja kosti u okolnom mekom tkivu neposredno uz transplantirani materijal. Mirron i Zhang opisali su osteoindukcijski potencijal sljedećim karakteristikama:

- regrutiranje mezenhimnih osteoprogenitornih stanica,
- induciranje nediferenciranih mezenhimnih stanica u zrele osteoblaste
- induciranje stvaranja ektopične kosti (25).

Svi su materijali za nadoknadu kosti osteokonduktivni, dok je mali broj njih osteoinduktivan. Osteoindukcija je proces u kojem jedno tkivo ili produkt tog tkiva uzrokuje diferencijaciju sekundarnog nediferenciranog tkiva u kost (25). Potrebno je ispuniti nekoliko nužnih uvjeta za cijeljenje kosti. Najvažniji su prisutnost osteogenih stanica, osteokonduktivnog matriksa, osteoinduktivnog stimulansa te mehanički stabilnog okoliša.

Zlatnim standardom za nadoknadu kosti smatra se autogena kost zbog svoje sposobnosti otpuštanja osteogenih faktora rasta, koji utječu na diferencijaciju i proliferaciju progenitornih stanica. Nedostupnost materijala, morbiditet mjesta donora te manjak volumena i oblika defekta potrebnog za operaciju faktori su zbog kojih je bilo nužno pronaći materijal s približno sličnim karakteristikama. (26).

Patel i suradnici istraživali su augmentaciju alveolarnog grebena pomoću mješavine alotransplantata i autogene kosti te demineraliziranog koštanog matriksa (DBM). Uspoređivali su osteoinduktivan učinak tih materijala. U prvoj je skupini autogenoj čestici dodana alogena čestica s ciljem dodavanja osteokondukcije. Autogena skupina dobila je širinu alveolarnog grebena od $3,5 \pm 1,4$ mm u usporedbi s alogenom skupinom s rezultatom od $3,8 \pm 1,6$ mm (27). U ovom su istraživanju obje skupine pokazale slične i značajne rezultate u povećanju širine alveolarnog grebena (27).

FDBA i DFDBA alogeni su materijali s osteokonduktivnim i osteoinduktivnim svojstvom te se široko primjenjuju kao odgovarajuća zamjena za autogene transplantate. Nekoliko kliničkih istraživanja prednost daje DFDBA materijalu zbog većeg otpuštanja osteoinduktivnih faktora, primjerice BMP-a, osobito BMP-2, 4 i 7. Uspješno se primjenjuju u liječenju koštanih

defekata, ali zbog njihove brze resorpcije istraživanja su pokazala loše rezultate kod većih defekata kao što su ekstrakcijska područja te augmentacija mandibularnog grebena i maksilarnog sinusa. Iako su neka istraživanja pokazala da se osteoinduktivnost materijala povećava njihovom demineralizacijom, druga tvrde da procesom demineralizacije može doći do oštećenja BMP-a te posljedično smanjenja osteoindukcijskog potencijala. Potrebna su daljnja istraživanja u svrhu dokazivanja procesa demineralizacije na osteoindukcijski potencijal (28).

DBM mekani je oblik demineraliziranog alogenog materijala. Mekana konzistencija zahtijeva upotrebu nosača s ciljem olakšanja rukovanja. Kliničari ga najčešće augmentiraju FDA-om te materijalima na bazi kalcijeva fosfata. Dentalna, maksilofacijalna i ortopedska industrija u potrazi su za dobrim nosačem za DBM. Dobar nosač ne mora ispunjavati svojstvo osteoindukcije i osteokondukcije. Uvjeti koje treba ispuniti jesu netoksičnost i neimunogenost. Hijaluronska kiselina s karakteristikama netoksičnosti, neimunogenosti, bioresorpcije i biokompatibilnosti ima sve širu primjenu u dentalnoj medicini, pa tako i kao nosač za DBM. Hijaluronska kiselina jest glikozaminoglikan koji se nalazi u vezivnom tkivu te sudjeluje u procesu cijeljenja rane. DBM u kombinaciji s hijaluronskom kiselinom ima izvrsna mehanička svojstva. No dodatak hijaluronske kiseline smanjuje količinu DBM-a po jedinici volumena te tako može smanjiti osteoinduktivnost alotransplantata. U jednom je istraživanju prikazan utjecaj nosača hijaluronske kiseline na osteoinduktivnost alogena. Rezultati istraživanja pokazali su da redukcija sadržaja DBM-a po jedinici volumena smanjuje osteoindukcijski potencijal DBM-a. Također, rezultati su pokazali da hijaluronska kiselina može povećati stopu resorpcije materijala, osobito mineralnih dijelova alogenog materijala (29).

DFDBA je osteoindukcijski materijal odobren od FDA-a. Sadržava osteoinduktivne faktore rasta, sposobne za regrutiranje mezenhimnih stanica u osteoblaste. Cilj istraživanja bio je usporediti osteoindukcijski potencijal DFDBA-a od dva različita proizvođača (LifeNet i Osteotech). Materijali su implantirani u intramuskularne i femoralne defekte štakora kako bi se odredio osteoindukcijski potencijal te stvaranje nove kosti. Nakon četiri tjedna LifeNet DFDBA rezultirao je ravnomjernim stvaranjem kosti. Također, Osteotech DFDBA rezultirao je stvaranjem ektopične kosti, ali je ubrzo nakon toga uslijedila potpuna resorpcija materijala. Rezultati istraživanja prikazali su osteoinduktivnu sposobnost obaju materijala, iako je veća

osteoinduktivna prednost dana LifeNet DFDBA-u (30). Zbog svoje sposobnosti osteokondukcije i osteoindukcije regenerativni materijal ima sve širu primjenu u dentalnoj medicini.

Alogeni transplantati dolaze u obliku blokova, čestica i matriksa, kitaste konzistencije.

Cockerham i drugi istraživali su augmentaciju grebena uspoređujući osteokonduktivnu i rigidnu poroznu kost u bloku s osteoinduktivnim i kitastim DBM-om. U blok-skupini dobitak širine krestalnog grebena bio je $4,9 \pm 1,9$ mm, dok je u DBM skupini iznosio $4,6 \pm 2,4$ mm. Oba su materijala pokazala slične rezultate (31).

BMP su faktori rasta s jedinstevnom sposobnošću kontrole diferencijacije mezenhimnih stanica u osteoblaste. BMP-2 osteoinduktivni je faktor rasta, vrlo važan za koštani rast i regeneraciju.

Iako demineralizirani i mineralizirani koštani materijali imaju jednak sadržaj BMP-a u svom matriksu, neka su istraživanja pokazala veći osteoindukcijski potencijal DFDBA-a. Suprotno tomu, navedeno je da mineralizirani oblici koštanih materijala, osim BMP-a, u svom sastavu imaju i minerale koji mogu pridonijeti osteoindukciji. Unatoč prethodnim istraživanjima u korist DFDBA-a, potrebna su dodatna klinička istraživanja za dokazivanje te tvrdnje (28, 32).

U jednom je istraživanju testiran humani BMP-2 na stvaranje ektopične kosti u miševa. Histološki uzorci prikazali su dobro mineraliziranu trabekularnu kost. Humani BMP implantiran je u miševe putem opetovanih injekcijskih doza. Nakon toga zamijećeno je izlučivanje BMP-a. Podijeljene opetovane doze održavale su minimalnu koncentraciju BMP-a, koja je dovela do jače ekspresije BMP-a gena te započela kaskadu stvaranja kosti.

Prijašnjim istraživanjima pokušao se pronaći dobar nosač za BMP u svrhu njegove jače i dulje ekspresije te postizanja zadovoljavajuće osteoindukcije. No problem s nosačima bio je u njihovoj antigenosti, biokompatibilnosti i razvoju infekcije (32).

Osteoindukcija se može povećati na više načina. Jedan je od njih injekcija dvaju ili više BMP-a u kombinaciji s drugim faktorima rasta ili upotreba BMP heterodimera kao što su BMP-2 i 7 s pojačanom osteoinduktivnom sposobnošću (32).

U potrazi za materijalom koji može konkurirati autogenom transplantatu, proizvedeni su sintetički aloplastični materijali. Neki od njih su HA, β TCP, BCP, oktakalcijev fosfat te dikalcijev fosfat.

HA je porozan materijal dobiven konverzijom koraljnog egzoskeleta kalcijeva karbonata u hidroksiapatit. Ta mu konverzija osigurava odgovarajuću poroznu strukturu ispunjenu mnoštvom kanala u svrhu povećanja osteokondukcijskog potencijala (33).

U jednom *in vivo* istraživanju uspoređivan je osteoindukcijski potencijal dvaju mineralnih oblika BCP-a, brušita i monetita. Proizvedeni su te obrađeni 3D printingom na niskoj temperaturi, s kontroliranom geometrijom. Implantirani su u koze s ciljem istraživanja utjecaja otvorene i zatvorene makroporoznosti na stvaranje ektopične kosti. Transplantati su implantirani između transverzalnog nastavka kože i mišića. Prvi transplantat sastojao se od devet kanala s potpunom povezanošću između transverzalnog nastavka i mišića, dok je drugi sadržavao pet kanala otvorenih prema transverzalnom nastavku, ali zatvorenih prema mišiću i četiri kanala s obrnutom geometrijom. U oba slučaja evidentirano je stvaranje kosti u kanalima, počevši od transverzalnog nastavka prema submuskularnom području. Nakon šest tjedana nisu zabilježene značajne razlike između transplantata otvorene i zatvorene geometrije, što pokazuje da otvorena makroporoznost nije odlučujući faktor stvaranja kosti. Osteoindukcijski potencijal materijala bio je razmatran pomoću obrnute geometrije kanala (kanal u kontaktu s mišićem, ali ne i s kosti). Budući da je kost u tom slučaju isključena, promatralo se ektopično stvaranje kosti pored mišića. Iako su kanali na strani kosti bili zatvoreni, u obzir treba uzeti mnogo faktora koji mogu utjecati na osteoindukciju, kao što je mikroporoznost materijala te posljedični utjecaj stanica i faktora rasta iz trabekularne kosti na stvaranje kosti pored mišića (34). Potrebna su dodatna istraživanja osteoindukcijskog potencijala tih materijala.

Mirron i suradnici istraživali su upotrebu novog sintetičkog nosača proizvedenog iz BCP-a. Cilj istraživanja bio je usporediti osteoindukcijski potencijal BCP-a s tri najčešća materijala za nadoknadu kosti, uključujući autogenu kost, DFDBA te prirodni ksenogeni koštani materijal (BioOss) (35). Materijali korišteni u ovom istraživanju jesu autogena kost, alogena kost (DFDBA), ksenogena kost (BioOss) te aloplastični sintetički materijal (BCP u omjeru 90 : 10 β TCP-a i HA) (35). Jednaka količina koštanih graftova implantirana je u organizam

štakora intramuskularno. Nakon tri i šest tjedana poslijeoperacijski uzorci su bili spremni za histološku analizu. SEM analizom (skenirajući elektronski mikroskop) utvrđeno je da autogena kost pokazuje znakove ektopične formacije kosti nakon tri tjedna, ali je nakon šest tjedana već u potpunosti resorbirana. Bio-Oss nije pokazao znakove stvaranja ektopične kosti nakon tri, a ni šest tjedana. Implantacija DFDBA-a intramuskularno pokazala je znakove stvaranja kosti već nakon tri tjedna, s varijabilnošću uzoraka. U BCP skupini stvaranje kosti zamijećeno je u svim uzorcima nakon tri tjedna, s dodatno stvorenom kosti nakon šest tjedana (35). Stvaranje ektopične kosti u DFDBA uzorcima varira i ovisi o dobi donora, medicinskom stanju te postupku sterilizacije. To je razlog bolje predvidljivosti BCP transplantata.

BCP graftovi, proizvedeni od hidroksiapatita i beta-trikalcijskog fosfata, pokazuju visoku makroporoznost i nanoporoznost, idealne značajke za rast i ektopično stvaranje kosti (35). Još se ispituje njihov mehanizam u stvaranju ektopične kosti. Nedavna istraživanja impliciraju utjecaj imunskih stanica u procesu stvaranja kosti.

Drugo je istraživanje analiziralo osteoindukcijski potencijal autografta, DFDBA-a, BioOss-a i BCP materijala. Uspoređuje se njihov učinak na staničnu migraciju, proliferaciju i diferencijaciju te stvaranje ektopične kosti. Autogena kost i DFDBA sadržavaju faktore rasta unutar svog matriksa. Njihov osteoindukcijski potencijal stoga proizlazi iz otpuštanja faktora rasta u okolni medij.

Autogena kost pokazuje bržu stopu staničnog rasta zahvaljujući otpuštanju faktora rasta kao što su BMP, transformacijski faktori rasta, faktor rasta sličan inzulinu te vaskularni endotelni faktor rasta. Iako autogeni nadomjestak nije rezultirao stvaranjem ektopične kosti, pokazuje najveću stopu staničnog rasta i proliferacije u usporedbi s ostalim materijalima. Nadalje, pokazuju najveći potencijal za diferencijaciju stanica koštane srži u osteoblaste. Upotreba BCP-a rezultirala je stvaranjem ektopične kosti u svim uzorcima. Ta činjenica podupire njihov osteoindukcijski potencijal.

Zaključno, BCP graft i autogena kost jedini su materijali s mogućnošću diferencijacije mezenhimnih stanica u osteoblaste. Ektopično stvaranje kosti zabilježeno je kod DFDBA-a te kod BCP transplantata (36).

Parodontitis je bolest potpornih tkiva zuba koja može dovesti do njegova gubitka u usnoj šupljini. Kako bi se taj proces usporio i doveo pod kontrolu, razvile su se brojne vrste terapija. Zajednički im je cilj usporiti napredovanje bolesti, smanjiti dubinu džepa te potaknuti stvaranje nove kosti. U tu se svrhu primjenjuju različite regenerativne metode i materijali. Najčešće primjenjivani regenerativni postupci jesu vođena regeneracija tkiva i kosti s odgovarajućim osteogenim materijalima te faktorima rasta. Svrha ovog rada bila je razjasniti osteoindukcijski potencijal stvaranja kosti kod različitih materijala. Idealan materijal za nadoknadu kosti trebao bi imati svojstvo osteogeneze, osteoindukcije te osteokondukcije. Jedini materijal koji zasad ispunjava taj uvjet jest autogena kost. Smatra se zlatnim standardom u materijalima za nadoknadu i poticanje stvaranja kosti. Ima najveći potencijal za regrutiranje nediferenciranih stanica u osteoblaste te u svom sastavu ima osteoprogenitorne stanice. No zbog njezine brze degradacije s mjesta primjene istraživanja su pokazala slabu mogućnost stvaranja ektopične kosti. Također, nedostaci kao što su smanjena opskrba kosti i posljedični morbiditet mjesta donora ograničili su upotrebu tih materijala. Sve se više daje prednost alogenim transplantatima te istražuje njihov osteoindukcijski potencijal. Alogeni materijali izrazito su osteokondukcijski, a potencijal osteoindukcije rezultat je BMP-a u njihovu sastavu. Alogenski transplantat s najviše istraženim potencijalom osteoindukcije jest DFDBA. Istraživanja su pokazala mogućnost stvaranja ektopične kosti. To se vjerojatno pripisuje procesu demineralizacije koji izlaže faktore rasta unutar njihova matriksa. Nadalje, kako bi se mogućnost infekcije svela na minimum i olakšala dostupnost materijala, razvili su se aloplastični sintetički materijali. Jedan je od njih hijaluronska kiselina, čija se osteoinduktivnost još ispituje. Ima ulogu faktora rasta tijekom cijeljenja rane. Istraživanja su pokazala mogućnost ekspresije faktora rasta, kao što su BMP-2 i osteopontin. Nedostaci su joj slaba mehanička snaga te brza razgradnja. U novije vrijeme koristi se i kao nosač za alogene materijale. Potrebna su daljnja istraživanja u svrhu dokazivanja njezina osteoindukcijskog potencijala. Češće korišteni aloplastični materijali su HA, β TCP te noviji materijal BCP, nastao kombinacijom prethodnih dvaju materijala. BCP je materijal s dobrom poroznošću i strukturom površine, dobrim značajkama za osteoindukciju. Istraživanja su pokazala njegovu sposobnost diferenciranja mezenhimnih stanica u osteoblaste te je zabilježeno stvaranje ektopične kosti. BCP je sintetički materijal sa sve većom primjenom u parodontnoj kirurgiji. S obzirom na njegovo podrijetlo lakše je dostupan te se stvaranje kosti može lakše predvidjeti u usporedbi s DFDBA-om koji pokazuje varijabilnost u stvaranju ektopične kosti.

Uz materijale za nadoknadu kosti koriste se i faktori rasta. BMP su široko rasprostranjeni faktori rasta s mogućnošću diferencijacije stanica u osteoblaste. Radi povećanja njihova osteoindukcijskog potencijala još se ispituje biokompatibilan nosač za te proteine.

Ksenogeni materijali nisu pokazali svojstvo osteoindukcije, stoga nisu u ovom tekstu detaljnije razmatrani.

Osteoindukcijski potencijal materijala još uvijek nije u potpunosti razjašnjen te je potrebno još mnogo kliničkih istraživanja radi pronalaska idealnog materijala, koji u potpunosti može zamijeniti autogenu kost. Trenutačni rezultati istraživanja prednost daju alogenim i aloplastičnim materijalima s osteoindukcijskim potencijalom. Kliničar, međutim, uvijek treba uzeti u obzir prednosti i nedostatke pojedinih materijala. Konačan uspjeh regenerativne terapije ne ovisi samo o materijalu nego i o stručnosti kliničara, odabiru tehnike te besprijevornoj oralnoj higijeni pacijenta.

1. Lindhe J, Karring T, Lang N. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 1 hrvizd. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. 1044p.
2. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol.* 1980;7(3):224–31.
3. Listgarten MA, Rosenberg MM. Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol.* 1979;50(7):333–44.
4. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000.* 2006;41:30-47.
5. Clark RAF. Wound repair:overview and general considerations. In: Clark RAF, editor. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair.* 1996;3–50.
6. Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(6):474–84.
7. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis:a review. *Head Face Med.* 2014;10:34.
8. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038.
9. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in infrabony defects. *Periodontol 2000.* 2015;68(1):282-307.
10. Stavropoulos A, Bertl K, Spineli LM, Sculean A, Cortellini P, Tonetti M. Medium and long-term clinical benefits of periodontal regenerative/reconstructive procedures in intrabony defects:Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* 2021;48(3):410–30.
11. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration:materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci.* 2017;125(5):315-37.
12. Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics. *J Periodontol.* 1976;47(5):249-55.
13. Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 2):669-77.
14. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 2):658-68.
15. Chano L, Tenenbaum HC, Lekic PC, Sodek J, McCulloch CA. Emdogain regulation of cellular differentiation in wounded rat periodontium. *J Periodontal Res.* 2003;38(2):164-74.

16. Mazock JB, Schow SR, Triplett RG. Proximal tibia bone harvest: review of technique, complications, and use in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(4):586-93.
17. Jakse N, Seibert FJ, Lorenzoni M, Eskici A, Pertl C. A modified technique of harvesting tibial cancellous bone and its use for sinus grafting. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(5):488-94.
18. Zhang J, Liu W, Schnitzler V, Tancret F, Bouler JM. Calcium phosphate cements for bone substitutions:chemistry, handling and mechanical properties. *Acta Biomater.* 2014;10(3):1035-49.
19. Moore WR, Graves SE, Bain GJ. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J.Surg.* 2001;71(6):354-61.
20. Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield MLVH. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;(339):76-81.
21. Garcia-Gareta E, Coathup MJ, Blunn GW. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone.* 2015;81:112-21.
22. Chan O, Coathup MJ, Nesbitt A, Ho CY, Hing KA, Buckland T, et al. The effects of microporosity on osteoinduction of calcium phosphate bone graft substitute biomaterials. *Acta Biomater.* 2012;8(7):2788–94.
23. Coathup MJ, Hing KA, Samizadeh S, Chan O, Fang YS, Champion C, Buckland T, et al. Effect of increased strut porosity of calcium phosphate bone graft substitute biomaterials on osteoinduction. *J Biomed Mater Res.* 2012;100(6):1550–5.
24. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of intrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid:a randomized clinical trial. 2013;44(3):231-40.
25. Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction:a review of old concepts with new standards. *J Dent Res.* 2012;91(8):736–44.
26. Nasr HF, Aichelmann-Reidy, Yukna RA. Bone and bone substitutes. *Periodontol* 2000. 1999;19:74-86.
27. Patel A, Greenwell H, Hill M, Shumway B, Radmall A. Ridge Augmentation Comparing an Allograft Plus Autogenous Bone Chips to an Osteoinductive Demineralized Bone Matrix:A Clinical and Histologic Study in Humans. *Implant Dent.* 2019;28(6):613-20.

28. Lafzi A, Vahabi S, Ghods S, Torshabi. In vitro effect of mineralized and demineralized bone allografts on proliferation and differentiation of MG-63 osteoblast-like cells. *Cell Tissue Bank*. 2016;17(1):91-104.
29. Boyan BD, Ranly DM, McMillan J, Sunwoo M, Roche K, Schwartz Z. Osteoinductive ability of human allograft formulations. *J Periodontol*. 2006;77(9):1555-63.
30. Wei L, Miron RJ, Shi B, Zhang Y. Osteoinductive and osteopromotive variability among different demineralized bone allografts. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(3):533-42.
31. Cockerham BL, Petel A, Greenwell H, Hill M, Shumway B, Hsu HT. Ridge Augmentation Comparing a Cancellous Block Allograft to an Osteoinductive Demineralized Bone Matrix Allograft:A Randomized, Controlled, Blinded, Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2020;40(4):571-8.
32. Osawa K, Okubo Y, Nakao K, Koyama N, Bessho K. Osteoinduction by repeat plasmid injection of human bone morphogenetic protein-2. *J Gene Med*. 2010;12(12):937-44.
33. Bowen JA, Mellonig JT, Gray JL, Towle HT. Comparison of decalcified freeze-dried bone allograft and porous particulate hydroxiapatite in human periodontal osseous defects. *J Periodontol*. 1989;60(12):647-54.
34. Habibovic P, Gbureck U, Doillon CJ, Bassett DC, van Blitterswijk CA, Barralet JE. Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. *Biomaterials*. 2008;29(7):944–53.
35. Miron RJ, Zhang Q, Sculean A, Buser D, Pippenger BE, Dard M et al. Osteoinductive potential of 4 commonly employed bone grafts. *Clin Oral Investig*. 2016;20(8):2259-65.
36. Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):668-75.

Jana Turk rođena je 13. lipnja 1996. u Varaždinu. Školsko obrazovanje započinje 2003. godine upisom u II. osnovnu školu Varaždin. Godine 2011. upisuje opći smjer u Prvoj gimnaziji Varaždin. Srednju školu završava 2015. te upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija asistira u nekoliko stomatoloških ordinacija. Deveti semestar u sklopu programa *Erasmus+* provodi na Sveučilištu Pavla Jozefa Šafarika u Košicama, u Slovačkoj. Aktivno se služi engleskim jezikom.