

## Randomisierte kontrollierte klinische Studie von rhPDGF-BB + $\beta$ -TCP oder HA + $\beta$ -TCP zur Behandlung von infraossären parodontalen Defekten: Klinische und radiologische Ergebnisse



Kaustubh Thakare, MDS\*  
Vikas Deo, MDS\*\*

Da sich das Wissen über die spezifischen Zellreaktionen und -funktionen verbessert hat, wurde die Entwicklung zahlreicher Behandlungsmethoden auf der Basis von Wachstumsfaktoren ermöglicht. In dieser kontrollierten klinischen und radiologischen Studie wurde die Effektivität von rekombinanten humanem Platelet-derived Growth Factor BB (rhPDGF-BB) und Beta-Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) bei der Behandlung infraossärer Defekte beim Menschen mit derjenigen von Hydroxylapatit (HA) +  $\beta$ -TCP verglichen. Dazu wurden bei 18 Patienten mit chronischer Parodontitis insgesamt 18 interproximale Defekte untersucht. Die Testgruppe wurde mit einer offenen Kurettage mit Lappenabhebung in Kombination mit rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP behandelt, die Kontrollgruppe mit einer offenen Kurettage mit Lappenabhebung und HA +  $\beta$ -TCP. Nach 12 Monaten wiesen beide Gruppen eine signifikante Reduktion der mittleren Sondierungstiefen (PD) und eine Zunahme des klinischen Attachments (CAL) auf. Die PD-Reduktion war in der Testgruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die beobachteten Unterschiede zwischen dem Ausgangs-CAL und dem CAL nach 12 Monaten waren in beiden Gruppen statistisch signifikant. Die mittlere CAL-Zunahme fiel in der Testgruppe signifikant stärker aus als in der Kontrollgruppe. Radiologisch zeigte die Testgruppe ein signifikant besseres lineares Knochenwachstum als die Kontrollgruppe. Die prozentuale Knochenfüllung war in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 12 Monate postoperativ signifikant erhöht. Die Behandlung mit rh-PDGF-BB +  $\beta$ -TCP führte zu einer signifikant stärkeren CAL-Zunahme und PD-Reduktion als eine Behandlung mit HA +  $\beta$ -TCP. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2012;32:655–662.)

\* Außerordentlicher Professor, S. P. Dental College, Wardha, Indien  
\*\* Assistenzprofessor, Government Dental College, Jaipur, Indien.

Korrespondenz an: Dr. Vikas Deo, 224, Padmawati B, Kings Road, Jaipur, 302019, Indien.  
E-Mail: drvikas\_81@yahoo.com

Die Regeneration des Parodonts ist eines der wichtigsten Ziele der parodontalen Therapie. Da es mittlerweile bessere Erkenntnisse zu den spezifischen Zellreaktionen und -funktionen gibt, wurden zahlreiche Behandlungsmodalitäten entwickelt, wie Transplantationen mit Knochen oder Knochenersatzmaterialien<sup>1</sup>, Modifikationen der Wurzeloberfläche<sup>2</sup> und die Zellstimulation mit extrazellulären Matrixproteinen<sup>3, 4</sup>.

Wachstumsfaktoren sind Polypeptide und gehören zu einer Klasse natürlicher biologischer Mediatoren, die zelluläre Schlüsselereignisse bei der Gewebereparatur regulieren. Am besten in der Parodontologie untersucht ist Platelet-derived Growth Factor (PDGF). Gegen Ende der 1980er-Jahre wurde entdeckt, dass PDGF die Regeneration von Knochen, Zement und Parodontalligament (PDL) fördert<sup>5</sup>. Seitdem wurden zahlreiche Studien zu dem Effekt von PDGF auf das PDL, die Alveolarknochenzellen und die parodontale Regeneration veröffentlicht. In diesen Studien wurden der Wirkmechanismus von PDGF dargestellt, PDGF-Rezeptoren auf den Zelloberflächen des PDL und der Alveolarknochenzellen nachgewiesen und seine stimulatorische Wirkung auf die Proliferation und Chemotaxis von Osteoblasten, PDL-Fibroblasten und Zementoblas-

ten belegt<sup>6, 7</sup>. Am wichtigsten ist, dass PDGF die endotheliale Zellteilung und Neovaskularisierung fördert, die beide eine wichtige Rolle bei der Wundheilung spielen<sup>8, 9</sup>. Außerdem wurde in zahlreichen Tierstudien<sup>5, 10, 11</sup>, histologischen Berichten beim Menschen<sup>3, 4</sup> und klinischen Studien am Menschen<sup>12</sup> bewiesen, dass der rekombinante humane PDGF-BB (rhPDGF-BB) die Regeneration von Parodontalgewebe fördert.

Zu den grundlegenden Faktoren für eine parodontale Regeneration gehört das Vorhandensein eines idealen Gerüsts<sup>3</sup>. Wird der Regenerationsspalt mit einem biokompatiblen Material gefüllt, wird die parodontale Regeneration durch die Ergänzung solider Oberflächen, an denen die Zellen mit der Regeneration beginnen können, erleichtert und beschleunigt. Beta-Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) ist eine gereinigte, multikristalline, poröse Form von Calciumphosphat mit einem Ca:PO<sub>4</sub>-Verhältnis ähnlich dem von natürlichem Knochen. Es liefert eine Matrix oder ein Gerüst für die parodontale Regeneration und erleichtert zudem die Stabilisierung des Blutkoagulums<sup>13</sup>. In dieser kontrollierten klinischen und radiologischen Studie wurde die Effektivität von rhPDGF-BB mit derjenigen von Hydroxylapatit (HA) +  $\beta$ -TCP verglichen. Da  $\beta$ -TCP alleine zu rasch resorbiert wird, wurde es in Kombination mit Hydroxylapatit angewandt, um die Resorptionszeit zu verbessern und dadurch die Regeneration zu stimulieren.

## Material und Methode

An dieser Studie nahmen 18 Patienten des ambulanten Zentrums des Department of Periodontics, S. P. Dental College, Wardha, Indien teil. Ihr Alter lag zwischen 28 und 50 Jahren (Mittelwert: 35,76  $\pm$  7,38

Jahre). Sie hatten eine mittelschwere bis fortgeschrittene chronische Parodontitis und insgesamt 18 interproximale Defekte. Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: systemische Gesundheit, mindestens einen oder zwei radiologisch nachweisbare interproximale infraossäre Defekte mit einer PD  $\geq$  5 mm und einem CAL-Verlust  $\geq$  5 mm nach initialer Therapie sowie eine klinisch und radiologisch gesicherte intraossäre Defekttiefe  $\geq$  3 mm. Patienten mit aggressiver Parodontitis oder nicht akzeptabler Mundhygiene (Plaque-Index  $>$  1)<sup>14</sup>, Raucher, schwangere und stillende Frauen sowie Patienten, bei denen ein Studienzahn einen Furkationsdefekt der Klasse II oder III aufwies, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Nach gründlicher Untersuchung und Diagnosestellung erfolgte die initiale Therapie mit Anweisungen zur Mundhygiene sowie supra- und subgingivalem Scaling und Wurzelglättung unter Lokalanästhesie. Sofern notwendig, wurden die Kauflächen eingeschliffen, um ein Okklusionstrauma zu kontrollieren. Die Position und Abwinkelung der Sonde wurde mithilfe von individuellen Schienen aus Kunststoff standardisiert.

Nach der initialen Therapie erwie sen sich 18 interproximale Defekte bei 18 Patienten als geeignet. Mithilfe von Münzwürfen wurden die ausgewählten Defekte vor der Behandlung entsprechend einem randomisierten Paralleldesign zufällig auf die Test- und Kontrollgruppe verteilt, die jeweils neun Defekte umfassten. Die Testgruppe wurde mit einer offenen Kürettage mit Lappenabhebung in Kombination mit rhPDGF-BB und  $\beta$ -TCP (GEM 21S, Osteohealth) behandelt, die Kontrollgruppe mit einer offenen Kürettage mit Lappenabhebung in Kombination mit HA und  $\beta$ -TCP (Ossifi, Equinox Medical Technologies). Partikelgröße, Ca:PO<sub>4</sub>-Ver-

hältnis, Porosität und Resorptionszeit von  $\beta$ -TCP in GEM 21S und Ossifi waren gemäß der Herstellerangaben ähnlich.

Als klinische Parameter wurden PD, CAL und Gingivarezession (GR) erfasst. Alle klinischen Messungen wurden am Operationstag sowie 12 Monate postoperativ vorgenommen. Die prä- und postoperativen klinischen und radiologischen Messungen wurden von einem geblinden Untersucher durchgeführt. Der Mundhygienestatus der Patienten wurde anhand des Plaque-Index<sup>14</sup> beurteilt, die Gingivaentzündung anhand des Papillenblutungsindex<sup>15</sup>.

Von jeder ausgewählten Stelle wurde mit einem Langkonus in Paralleltechnik (XCP Rinn, Dentsply) zu Beginn sowie 12 Monate postoperativ intraoral eine periapikale Röntgenaufnahme angefertigt. Die entwickelten Röntgenaufnahmen wurden in einem Bildhalter mit Millimeterskalierung befestigt und folgende radiologische Messwerte abgelesen: Abstand zwischen der Schmelz-Zement-Grenze (SZG) und dem Boden des Knochendefekts, Abstand zwischen der SZG und dem Knochenkamm und Abstand zwischen der SZG und der Wurzel spitze. Das lineare Knochenwachstum (LBG) wurde als Differenz des Abstands von SZG und Defektboden bei Studienbeginn und nach 12 Monaten berechnet. Die prozentuale Knochenfüllung wurde berechnet, indem das lineare Knochenwachstum durch den Abstand zwischen SZG und Defektboden geteilt wurde.

## Chirurgisches Vorgehen

Nach einer präoperativen Spülung wurden unter Lokalanästhesie (2 % Xylocain mit 1:100000 Adrenalin) ein fazi aler und ein palatinal/lingualer



**Abb. 1a und b** Fall 1: (a) Intraoperative Messung der Defekttiefe und (b) Einbringen von rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP in den Defekt.



**Abb. 2a und b** Fall 2: (a) Intraoperative Messung der Defekttiefe und (b) Einbringen von HA +  $\beta$ -TCP in den Defekt.



mukoperiostaler Vollschichtlappen abgehoben. Anschließend wurde der Knochendefekt gründlich kürettiert. Die Wurzeloberflächen wurden geglättet, bis sie eine glatte harte Konsistenz hatten, und dann mit Tetrazyklinpaste (Mischung des Inhalts einer 250-mg-Kapsel mit steriler Kochsalzlösung) dekontaminiert. Zu diesem Zeitpunkt wurde der vertikale Knochendefekt direkt gemessen (Abb. 1a). Weiterhin wurde die Breite des Knochendefekts von der Wurzeloberfläche bis zur am weitesten entfernten Knochenwand gemessen und die Anzahl der vorhandenen Knochenwände notiert. Der Testdefekt wurde mit offener Kürettage mit Lappenabhebung und dem Einbringen von rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP behandelt (Abb. 1b).

Die  $\beta$ -TCP-Partikel wurden mit rhPDGF-BB hydriert und vorsichtig in

die Knochendefekte gegeben. Die mukoperiostalen Lappen wurden mit interdentalen Einzelknopfnähten geschlossen. Die Kontrolldefekte wurden auf die gleiche Weise behandelt, allerdings wurde in die Knochendefekte HA +  $\beta$ -TCP statt rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP eingebracht (Abb. 2a und b). Die Patienten erhielten für fünf Tage postoperativ Antibiotika (dreimal 500 mg/d Amoxicillin) sowie Analgetika (dreimal 325 mg/d Ibuprofen und dreimal 400 mg/d Paracetamol). Außerdem sollten sie sechs Wochen lang zweimal täglich den Mund mit 0,12 % Chlorhexidinguconat spülen. Nach 12 Monaten erfolgte eine komplette postoperative Evaluation, und es wurden alle klinischen und radiologischen Parameter erneut aufgenommen.

#### Statistische Auswertung

In jeder Behandlungsgruppe wurden die Ausgangsdaten mit dem t-Test für gepaarte Stichproben mit den Daten nach 12 Monaten verglichen. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn und 12 Monate postoperativ wurde der t-Test für ungepaarte Stichproben angewandt.

#### Ergebnis

Beide Gruppen umfassten acht untere Molaren und einen unteren Prämolaren (Tabelle 1). Es gab keine unerwünschten Nebenwirkungen, Allergien, Infektionen oder Beschwerden durch das Transplantatmaterial. Das Parodontalgewebe vertrug rhPDGF-BB klinisch gut. Keiner der

**Tabelle 1** Verteilung und Konfiguration der behandelten infraossären Defekte

Infraossäre Defekte (Anzahl der Wände)	Test (n = 9)	Kontrolle (n = 9)
3	2	2
2,5	3	2
2	2	3
1,5	2	2
1	0	0

Patienten brach die Studienteilnahme vorzeitig ab.

Allgemein wiesen alle Patienten im Studienverlauf eine gute Mundhygiene auf. Der mittlere Plaque-Index des gesamten Mundes lag in der Testgruppe bei Studienbeginn bei  $0,81 \pm 0,07$  und sank nach 12 Monaten auf  $0,58 \pm 0,09$ . In der Kontrollgruppe betrug der mittlere Plaque-Index des gesamten Mundes bei Studienbeginn  $0,81 \pm 0,08$  und sank nach 12 Monaten auf  $0,53 \pm 0,09$ . Die Unterschiede zwischen dem Wert zu Beginn und nach 12 Monaten waren weder in der Testgruppe ( $0,23 \pm 0,08$ ,  $P = 0,84$ ), noch in der Kontrollgruppe ( $0,28 \pm 0,09$ ,  $P = 0,24$ ) statistisch signifikant.

Der mittlere Papillenblutungsindex blieb über die gesamten 12 Monate eher niedrig ( $\leq 1$ ). Er betrug bezogen auf den gesamten Mund in der Testgruppe zu Beginn  $0,82 \pm 0,06$  und sank nach 12 Monaten auf  $0,54 \pm 0,08$ . In der Kontrollgruppe lag er zu Beginn bei  $0,79 \pm 0,08$  und sank nach 12 Monaten auf  $0,53 \pm 0,08$ . Die Unterschiede zwischen den Werten bei Studienbeginn und nach 12 Monaten waren weder in der Test-

gruppe ( $0,28 \pm 0,09$ ,  $P = 0,29$ ) noch in der Kontrollgruppe ( $0,26 \pm 0,08$ ,  $P = 0,79$ ) statistisch signifikant.

#### *Präoperative Defektmerkmale*

Die initialen Defektmerkmale sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Zu Beginn fanden sich für keinen der Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Test- und der Kontrollgruppe ( $P > 0,05$ ), was für eine effektive Randomisierung spricht.

#### *Klinisches Ergebnis nach 12 Monaten*

Gemäß dem t-Test kam es sowohl in der Testgruppe (rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP), als auch in der Kontrollgruppe (HA +  $\beta$ -TCP) nach 12 Monaten zu einer signifikanten Reduktion der mittleren PD um  $3,82 \pm 1,07$  mm bzw.  $2,70 \pm 0,70$  mm gegenüber dem Ausgangswert ( $P < 0,05$ ) (Tabelle 2). Die Unterschiede der mittleren

Tabelle 2	Defektmerkmale (Mittelwert ± Standardabweichung)			
	Untersuchungsintervall			P
	Ausgangswert	12 Monate	Unterschied	
PD (mm)				
Test	7,16 ± 1,14	3,34 ± 0,34	3,82 ± 1,07*	< 0,001
Kontrolle	6,36 ± 0,69	3,66 ± 0,68	2,70 ± 0,70*	< 0,001
P	0,074 <sup>NS</sup>		1,12 ± 0,40*	
CAL (mm)				
Test	7,50 ± 1,71	4,08 ± 0,75	3,42 ± 1,24*	< 0,001
Kontrolle	6,88 ± 0,56	4,82 ± 0,84	2,06 ± 0,63*	< 0,001
P	0,292 <sup>NS</sup>		1,36 ± 0,44*	
GR (mm)				
Test	0,34 ± 0,70	0,76 ± 0,67	0,42 ± 0,40*	< 0,001
Kontrolle	0,52 ± 0,39	0,80 ± 0,57	0,30 ± 0,38*	< 0,001
P	0,18 <sup>NS</sup>		0,12 ± 0,17 <sup>NS</sup>	

PD = Sondierungstiefe, CAL = klinisches Attachment, GR = Gingivarezession, NS = nicht signifikant.  
\*Statistisch signifikant (P < 0,05).

PD-Reduktion nach 12 Monaten wurden zwischen den Gruppen mit dem t-Test für ungepaarte Stichproben ermittelt. Dabei fand sich in der Testgruppe mit 1,12 mm eine statistisch signifikant stärkere PD-Reduktion als in der Kontrollgruppe (P < 0,05).

Die beobachteten Unterschiede zwischen dem CAL zu Beginn und nach 12 Monaten wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben analysiert. Sie waren in beiden Gruppen statistisch signifikant (P < 0,05). Beim Vergleich der Unterschiede der CAL-Zunahme in der Test- (3,42 ± 1,24 mm) und in der Kontrollgruppe (2,06 ± 0,63 mm) mit demselben Test ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (P < 0,05) zugunsten der Testgruppe (Tabelle 2). In der Testgruppe nahm der mitt-

lere CAL um 1,36 ± 0,44 mm mehr zu als in der Kontrollgruppe.

Die GR-Zunahme gegenüber dem Ausgangswert war weder in der Test- (0,42 ± 0,40 mm) noch in der Kontrollgruppe (0,30 ± 0,38 mm) statistisch signifikant (Tabelle 2). Außerdem bestand zwischen der Test- und der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied der GR-Zunahme (0,12 ± 0,17 mm, P > 0,05).

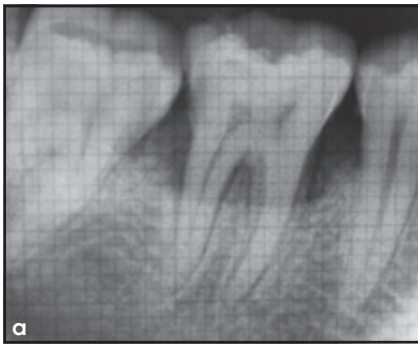
Sowohl in der Test- (Abb. 3a und b) als auch in der Kontrollgruppe (Abb. 4a und b) nahm die radiologische Defekttiefe statistisch signifikant ab (P < 0,05). Die Gruppen wurden mit dem t-Test für ungepaarte Stichproben verglichen. Dabei zeigte sich, dass die radiologische Defekttiefe in der Restgruppe statistisch signifikant

stärker abnahm (P < 0,05), mit einem zusätzlichen Gewinn von 0,70 mm (26,83 %) (Tabelle 3).

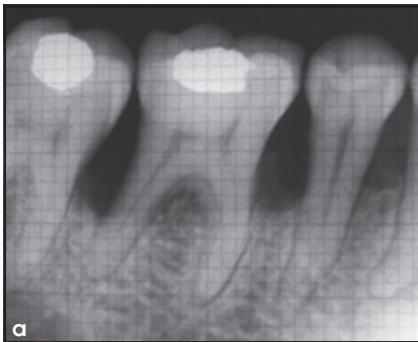
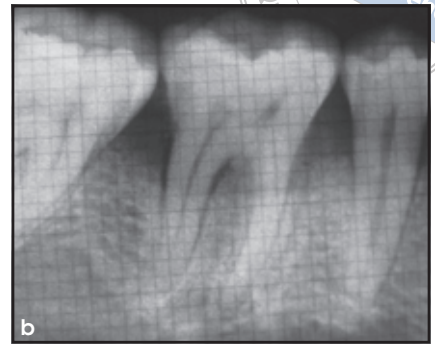
## Diskussion

Diese klinische und radiologische Studie mit einem randomisierten Paralleldesign und verlief über 12 Monate. Zu Beginn bestanden für keinen der gemessenen Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Test- und der Kontrollgruppe.

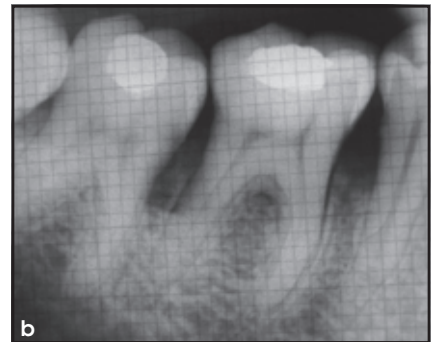
Die CAL-Veränderung nach regenerativer Therapie ist die klinische Ergebnisvariable, die am häufigsten in regenerativen Studien verwendet wird. In der vorliegenden Studie erzielte die mit rhPDGF-BB + β-TCP



**Abb. 3a und b** Fall 1, Ergebnisse: Die (a) präoperativen und (b) postoperativen Röntgenaufnahmen zeigen die Knochenfüllung des Defekts.



**Abb. 4a und b** Fall 2, Ergebnisse: Die (a) präoperativen und (b) postoperativen Röntgenaufnahmen zeigen die Knochenfüllung des Defekts.



<b>Tabelle 3</b>	<b>Vergleich der mittleren prozentualen Knochenfüllung, des linearen Knochenwachstums und der Defekttiefe (Mittelwert ± Standardabweichung)</b>		
	<b>Test</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Unterschied</b>
Prozentuale Knochenfüllung (%)	80,99 ± 14,03	54,16 ± 12,84	26,83 ± 6,01*
Lineares Knochenwachstum (mm)	3,00 ± 0,81	2,30 ± 0,67	0,71 ± 0,33*
Defekttiefe (mm)	3,00 ± 0,81*	2,30 ± 0,67*	0,70 ± 0,33*

\*Statistisch signifikant ( $P < 0,05$ ).

behandelte Testgruppe eine statistisch signifikant stärkere Zunahme des mittleren CAL als die mit HA +  $\beta$ -TCP behandelte Kontrollgruppe. Trotzdem hatte der CAL 12 Monate postoperativ in beiden Gruppen statistisch signifikant zugenommen.

Die hier erzielten Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus anderen Studien. Nevins et al.<sup>16</sup> untersuch-

ten die Effektivität von gereinigtem rhPDGF-BB in einer Mischung mit synthetischer  $\beta$ -TCP-Matrix bei der Behandlung von Knochendefekten. Sie ermittelten eine signifikante Zunahme des mittleren CAL um 3,8 mm bei der Verwendung von rhPDGF-BB und  $\beta$ -TCP im Vergleich zu  $\beta$ -TCP alleine (3,2 mm). Auch McGuire et al.<sup>17</sup> beschrieben eine Zunahme des mitt-

leren CAL bei der Behandlung von Defekten mit rhPDGF-BB und  $\beta$ -TCP. In der vorliegenden Studie nahm der mittlere CAL in der Testgruppe signifikant stärker zu als in der Kontrollgruppe. Dies hängt mit den molekularen Eigenschaften von rhPDGF-BB zusammen, durch die es das Attachment und die Proliferation von Zellen verstärkt.

Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte nur mit Vorsicht erfolgen. Die stärkere PD-Abnahme in der Testgruppe könnte auch auf dem höheren, wenn auch statistisch nicht signifikanten Ausgangswert beruhen. Außerdem bestanden statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den Ausgangswerten des mittleren CAL zwischen den Gruppen, die in gewissem Maße zu dem besseren Ergebnis der Testgruppe mit einer stärkeren Verbesserung des mittleren CAL geführt haben könnten.

Eine wichtige Einschränkung dieser Studie war die fehlende präzise Standardisierung der radiologischen Untersuchung. Unterschiede der Projektionen und der Abwinkelung bei den Kontrolluntersuchungen erschweren den Vergleich der Behandlungsergebnisse mit den Ausgangswerten auf den Röntgenaufnahmen.

In dieser Studie nahm die GR in gewissem Umfang in beiden Gruppen im Lauf der 12 Monate zu. Auch Nevins et al.<sup>16</sup> berichteten über eine minimale Gingivarezession in der mit rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP behandelten Gruppe.

Aus ethischen Gründen und wegen der Einschränkungen beim Patientenmanagement wurde die parodontale Regeneration nicht histologisch bestätigt. Aufgrund von histologischen Befunden beim Menschen<sup>18</sup> kann davon ausgegangen werden, dass die klinische Besserung nach der Behandlung mit rhPDGF-BB zumindest teilweise einer echten parodontalen Regeneration entspricht, die mit der Neubildung von Zement, PDL und Alveolarknochen einhergeht. Allerdings sollte der Einfluss verschiedener Transplantatmaterialien ( $\beta$ -TCP versus HA +  $\beta$ -TCP) auf die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden. Das  $\beta$ -TCP der beiden Behandlungsgruppen stammte von zwei verschiedenen

Herstellern. Dadurch wird eine Variable in diese Studie eingeführt, die sich im Nachhinein als signifikant erwiesen haben könnte.

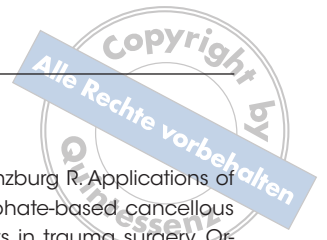
### Schlussfolgerung

Aufgrund der Ergebnisse lässt sich im Rahmen dieser Studie schlussfolgern, dass die Behandlung mit rhPDGF-BB +  $\beta$ -TCP zu einer signifikant stärkeren CAL-Zunahme und PD-Abnahme führte als die Behandlung mit HA +  $\beta$ -TCP.

### Literatur

1. Stahl SS, Froum SJ. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol* 1987;58:689-695.
2. Albair WB, Cobb CM, Killoy WJ. Connective tissue attachment to periodontally diseased roots after citric acid demineralization. *J Periodontol* 1982;53:515-526.
3. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* 2003;74:1282-1292.
4. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:213-225.
5. Lynch SE, Williams RC, Poison AM, et al. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989;16:545-548.





6. Dennison DK, Vallone DR, Pinero GJ, Rittman B, Caffesse RG. Differential effect of TGF-beta 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1994;65:641-648.
7. Saygin NE, Giannobile WV, Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol* 2000 2000;24:73-98.
8. Canalis E, Varghese S, McCarthy TL, Centrella M. Role of platelet derived growth factor in bone cell function. *Growth Regul* 1992;2:151-155.
9. Andrew JG, Hoyland JA, Freemont AJ, Marsh DR. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. *Bone* 1995;16:455-460.
10. Rutherford RB, Sampath TK, Rueger DC, Taylor TD. The use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:297-301.
11. Park JB, Matsuura M, Han KY, et al. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol* 1995;66:462-477.
12. Jayakumar A, Rajababu P, Rohini S, et al. Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor with  $\beta$ -tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects. *J Clin Periodontol* 2011;38:163-172.
13. Szpalski M, Gunzburg R. Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. *Orthopedics* 2002;25(suppl):s601-s609.
14. Turesky S, Gilmore MD, Glickman I. Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol* 1970;41:41-43.
15. Mühlemann HR. Psychological and chemical mediators of gingival health. *J Prev Dent* 1977;4:6-17.
16. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol* 2005;76:2205-2215.
17. McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:223-231.
18. Barboza EP, de Souza RO, Caúla AL, Neto LG, Caúla Fde O, Duarte ME. Bone regeneration of localized chronic alveolar defects utilizing cell binding peptide associated with anorganic bovine-derived bone material: A clinical and histological study. *J Periodontol* 2002;73:1153-1159.