

Zastosowanie komórek macierzystych CD34Plus w implantologii stomatologicznej – doniesienie wstępne

Use of CD34Plus stem cells in dental implantology - preliminary report

Słowa kluczowe:

implanty, komórki macierzyste, CGF, regeneracja kości, czynnik wzrostu

Key words:

dental implants, steam cells, CGF, bone regeneration, growth factor

Afiliacja:

dr n.med. Andrzej Szwarczynski, Msc¹, lek. dent. Kacper Kropielnicki, Msc¹, prof. dr hab. n.med. Ryszard Koczorowski²

¹ Poznańskie Centrum Implantologii ASKODENT, Poznań, ul. Towarowa 37/205 tel. 601 563 703. e-mail: kkropielnicki@gmail.com

² Katedra Protetyki i Gerostomatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

BADANIA KLINICZNE W IMPLANTOLOGII

Wstęp

We współczesnej chirurgii stomatologicznej, periodontologii oraz implantologii i medycynie estetycznej klinicyści coraz częściej korzystają z czynników wzrostowych takich jak PRF- fibryna bogatopłytkowej, PRP- osocza bogatopłytkowego, czy CGF- skoncentrowanego czynnika wzrostu [1,2,3]. Preparaty te były wielokrotnie badane i opisywane w wyniku czego powstały prace porównujące różne frakcje zawarte w wyżej wymienionych czynnikach i ich skuteczność [3,4]. W ostatnim czasie najpopularniejszymi zdają się być I – PRF (injectable platelet rich fibrin - fibryna bogatopłytkowa do wstrzykiwania) oraz CGF (concentrated growth factor). Materiały te wykorzystywane bywają często jako element dodatkowy przy zabiegach np. augmentacyjnych [5] lub

procedurach podniesieniu dna zatoki szczękowej (sinus liftingu) [6]. Nowoczesna chirurgia i implantologia to nie tylko komórki macierzyste, ale także rozległe odbudowy kości oparte na przeszczepach, sterowanej regeneracji tkanek (GBR – Guided bone regeneration) lub zabiegi z użyciem nietraumatycznego dla kości instrumentarium piezochirurgicznego [7,8,9].

Aby sprawdzić skuteczność i wpływ na proces gojenia augmentowanej kości wokół implantów, a także stan kości po zastosowaniu skoncentrowanego czynnika wzrostu CGF przeprowadzono analizę skuteczności klinicznej tych procedur u pacjentów w Poznańskim Centrum Implantologii ASKODENT[4].

Streszczenie

W ostatnich latach do powszechnego użytku klinicystów trafiły preparaty zawierające czynniki wzrostu. Niniejsza praca jest próbą sprawdzenia wpływu komórek macierzystych CD34plus zawartych w skoncentrowanym czynniku wzrostu CGF na kondycję, a także przyrost kości wokół implantu. Wykonano pomiary kości u 58 pacjentów obu płci zarówno przed zabiegiem, jak i około od trzech do sześciu miesięcy po zabiegu. Łącznie na potrzeby pracy zbadano wysokość kości przy 120 wszczepach śródkostnych. Wszelkie pomiary wykonywane były w ten sam sposób przy użyciu programu przeznaczonego do wybranego do badania urządzenia CBCT Carestream 8100, licząc wysokość kości na projekcjach CBCT od struktur granicznych do wierzchołka kości, w osi wprowadzania lub osi wprowadzonego implantu.

Otrzymane wyniki zostały poddane analizie statystycznej i ilościowej na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badania kliniczne oraz subiektywne spostrzeżenia pacjentów świadczą o pozytywnym wpływie komórek mezenchymalnych CD34plus zawartych w CGF na proces gojenia i stan okolicy pozabiegowej. Analiza statystyczna pozwala sądzić, że skoncentrowany czynnik wzrostu zmniejsza naturalną utratę kości wokół implantu po zabiegu implantacji i może pozytywnie wpływać na gojenie rany.

Abstract

In recent years, growth factors have become widely and commonly used by clinicians. This part of dissertation is an attempt to test the effect of CD34plus stem cells contained in the concentrated growth factor CGF on the condition as well as the growth of the bone around the implant. Bone measurements were taken in 58 patients of both sexes both before surgery and approximately three to six months after surgery. In total, for the purposes of the study, the bone height was examined with 120 intraosseous implants. All measurements were performed in the same manner using the program specific to the CBCT Carestream 8100 selected for examination, counting the bone height on the CBCT projections from the border structures to the apex of the bone, at the insertion axis. The obtained results were analyzed statistically and quantitatively at the Medical University of Karol Marcinkowski in Poznań. Clinical studies and subjective observations of patients show a positive effect of CD34plus mesenchymal cells contained in CGF on the healing process and the condition of the postoperative area. Statistical analysis suggests that concentrated growth factor reduces the natural bone loss around the implant after implantation surgery and may have a positive effect on wound healing.

Cel pracy

Celem pracy była ocena procesów gojenia augmentowanej kości okołointplantowej po zastosowaniu materiału kościozastępczego i aplikacji komórek macierzystych CD34Plus u pacjentów po zabiegach implantacji późnej lub natychmiastowej.

Materiał i metody

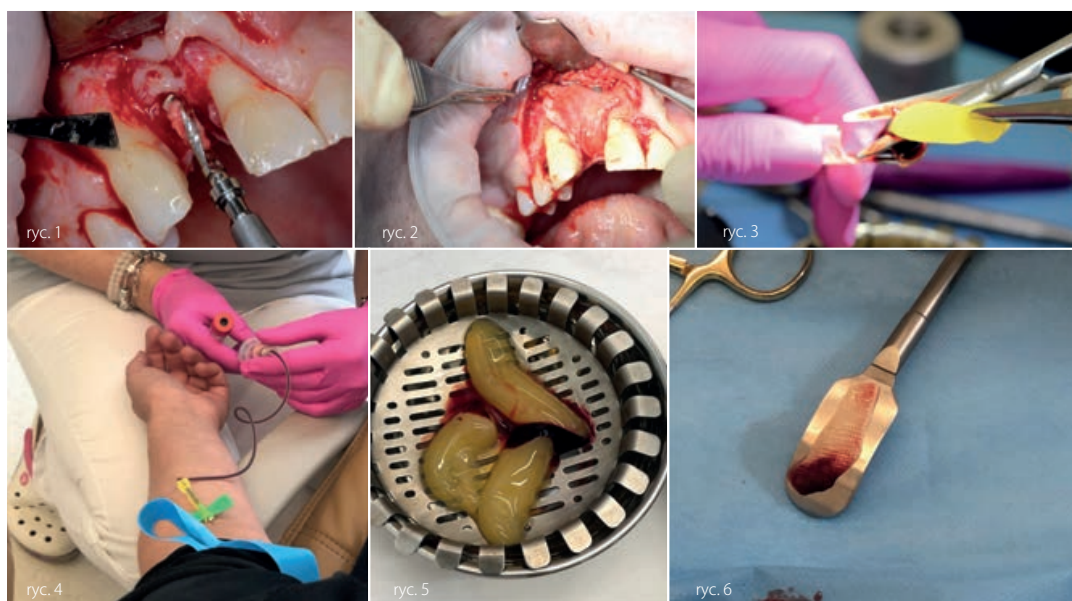
W składzie grupy analizowanej znaleźli się pacjenci w przedziale wiekowym od 19 do 73 lat obojga płci, z różnymi brakami zębowymi, którzy zostali zakwalifikowani do przeprowadzenia zabiegu implantacji zarówno natychmiastowej, jak i późnej z użyciem śródkostnych wszczepów tytanowych. W przypadku wykorzystywania materiału augmentacyjnego korzystano z takich preparatów kościozastępczych jak Geistlich Bio-Oss®, 4BONE BCH czy Bionnovation Biomedical. Wszystkie zabiegi wykonywane były przez doświadczonego operatora, posiadającego wysokospecjalistyczne przygotowanie zarówno chirurgiczne jak i implantologiczne. W badaniach oceniano okołointplantowy stan kości przy zastosowaniu trzech rodzajów implantów:

1. Ankylos (Densply Sirona, Niemcy),
2. MIS 7, C1 lub V3 (MIS Implants Technologies, Izrael),
3. SPI Element (Thommen Medical, Szwajcaria)

W celu ujednoczenia przebiegu zabiegów implantacji wykorzystywano ten sam sprzęt - unit Implant Center 2 (Satelec Acteon, Francja) oraz ustalono jednolite parametry implantacyjne takie jak:

1. opracowanie łoża implantu – 500 obrotów/min
2. wprowadzenie implantu – 25 obrotów/min
3. ewentualne gwintowanie – 50 obrotów/min

W grupie pacjentów przyjętych do badania znalazły się osoby uznane za ogólnie zdrowe zgodnie z kryteriami akceptacji przyjętymi dla implantologii stomatologicznej. Pacjenci z wyrównaną cukrzycą i kontrolowanym nadciśnieniem zostali także uwzględnieni w grupach badawczych. W celu otrzymania komórek macierzystych CD34+ pobierano krew np. z żyły łokciowej pacjenta i umieszczano w probówkach, a następnie poddano ją procesowi wirowania przy użyciu wirówki nazywanej separatorem (Medifuge, Silfradenstal, Sofia i inne). Cechą separatorów jest naprzemienny ruch rotora. Separacja trwała około 12 minut i odbywała się przy prędkości 2400–2700 rpm w stałej temperaturze [6]. Otrzymane produkty CGF zawierające komórki macierzyste pacjenta aplikowano podczas zabiegu implantacji wszczepów tytanowych w przygotowane łoża.



Ryc. 1 Przygotowanie łoża implantu z zachowaniem atraumatycznych procedur
 Ryc. 2 Rana pokryta membraną po zastosowaniu materiału CGF
 Ryc. 3 Odcięcie fazy stałej CGF
 Ryc. 4 Pobieranie krwi z żyły łokciowej
 Ryc. 5 CGF po odwirowaniu i wyjęciu z probówek
 Ryc. 6 Gotowe do aplikacji odsączone CGF

Przeanalizowano stan kości wokół 120 wszczepów śródkostnych wprowadzonych u 58 pacjentów. W grupie badanej znalazło się 25 mężczyzn (43%) i 33 kobiety (57%). U tych osób wprowadzono 61 wszczepów śródkostnych Ankylos (51%), 26 wszczepów MIS7 (21%), 12 implantów MIS C1 (10%), 20 sztuk SPI Element Thommen Medical (17%) oraz jeden implant MIS V3 (1%). W 66% zabiegów zostały użyte komórki macierzyste i/lub materiał kośćcozastępczy, a w 34% były to zabiegi stricte implantacyjne bez użycia wyżej wymienionych materiałów. 35 implantacji odbyło się razem z augmentacją kości, przy czym zabieg zaliczany był do zabiegów augmentacyjnych jedynie wtedy, kiedy użyta była duża ilość materiału kośćcozastępczego (powyżej 0,5 ml) i odbudowywany wyrostek wymagał istotnej przebudowy. Pozostałe 85 wszczepów wprowadzonych było bez lub z minimalnym udziałem materiałów zastępczych, co odpowiada 70% wszystkich operacji. Komórki macierzyste zawarte w CGF zostały użyte przy 70 zabiegach, co stanowi 59% wszystkich implantacji. Zabiegi bez użycia komórek macierzystych wykonano przy 50 wszczepach, co stanowiło 41% wszystkich zabiegów.

Pomiary wykonywano w oparciu o zdjęcia CBCT [10,11,12] wykonane w Poznańskim Centrum Implantologii ASKODENT. Wykonywane one były przy użyciu urządzenia Optident CS 8100 3D, z wykorzystaniem trybu tomografii stożkowej. W celu ujednoczenia zdjęć, wszystkie obrazy pobierano przy stałych parametrach (73 kV i 12,0 mA) oraz zastosowaniu zagryzaków dla danej grupy zębowej.

Do analizy zostali wybrani jedynie ci pacjenci, którzy posiadali co najmniej 2 dobre zdjęcia tomograficzne, jedno wykonane przed zabiegiem i drugie do 6 miesięcy po zabiegu. Z pierwotnej liczby 125 osób 5 zostało zdyskwalifikowanych ze względu na błąd przy wykonywaniu dokumentacji fotograficznej. Następnie zdjęcia porównywano i mierzono - w żuchwie – od dolnej krawędzi do maksymalnej wysokości kości szczytu wyrostka, gdzie dolna granica oznaczała najgłębsze możliwe wprowadzenie wszczepu, np. przebieg nerwu zębodołowego dolnego lub krawędź otworu bródkowego. W szczęce – od szczytu kości wyrostka zębodołowego do górnej granicy, oznaczającej najwyższe hipotetycznie możliwe wprowadzenie implantu bez uszkodzenia struktur, np. dna zatoki szczękowej. Drugie zdjęcie analizowane było w ten

sam sposób, zgodnie z osią implantu. Następnie porównywany był poziom kości powstały przez okres 3–6 miesięcy bez użycia komórek macierzystych lub też z ich zastosowaniem.

Wyniki

Otrzymane pomiary poddano analizie statystycznej na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Otrzymane wyniki są adekwatne do pozytywów klinicznych, oznaczają korzystny wpływ komórek macierzystych CD34+ zawartych w CGF na proces gojenia i przebudowy kości. Po przeanalizowaniu wyników można założyć, że czynniki wzrostu istotnie poprawiają proces gojenia i odbudowy kości np. zmniejszając naturalne zaniki kości występujące po implantacji. Ponadto widać, że użyty materiał kośćcozastępczy asymiluje się lepiej, jeśli używa się go razem ze skoncentrowanym czynnikiem wzrostowym CGF. Subiektywna ocena pacjentów świadczy o mniejszych dolegliwościach bólowych, korzystnym stanie około zabiegowych tkanek, a także szybszym procesie regeneracji i gojenia w przypadku używania CGF. Wstępne wyniki obserwacji pozwalają uznać, że używanie skoncentrowanego czynnika wzrostu CGF jest zasadne i przyczynia się do poprawy zarówno gojenia rany pozabiegowej, jak i zmniejszenia pozabiegowego zaniku kości. Konkretnie dane liczbowe widoczne są w załączonych tabelach.

W tabeli 1 podane są pomiary wysokości kości. Minimalna wysokość kości, przy której użyto komórki mezenchymalne, wynosiła przed zabiegiem 3,2 mm, a maksymalna zaś 16,5 mm. Po 6 miesiącach od zabiegu minimalna wysokość wyrostka zębodołowego wynosiła 4,2 mm, maksymalna natomiast 16,6 mm. W przypadku wykorzystania komórek macierzystych widoczny jest większy przyrost kości zarówno w zakresie wartości minimalnych, średnich jak i maksymalnych w porównaniu do zabiegu bez CGF, gdzie minimalna wartość pomiaru wynosiła 5,2 mm przed implantacją oraz 5,6 mm po zabiegu wszczepienia implantu, podczas gdy maksymalna odnotowana wysokość wyrostka, przy którym nie użyto CGF, wyniosła 23,4 mm przed implantacją oraz 23,2 mm po wykonaniu zabiegu wprowadzenia wszczepu śródkostnego. Wszystkie dane w tabeli mierzone były w milimetrach.

Zmienna	Zsumowane wyniki, statystyka opisowa pomiarów				
	Komórki macierzyste	N Ważnych	Mediana	Minimum	Maksimum
Kość przed	nie	50	10,70	5,20	23,40
Kość po 6 mies.	nie	50	10,75	5,30	23,20
Kość przed	tak	70	10,55	3,20	16,50
Kość po 6 mies.	tak	70	10,70	4,20	16,60

Tabela 1 Wyniki analizy wysokości kości u pacjentów przed i po upływie sześciu miesięcy od zabiegu w zależności od aplikacji komórek macierzystych (w mm)

W tabeli 2, gdzie zsumowane zostały zabiegi z użyciem zarówno komórek macierzystych jak i augmentacji kości widoczna jest również istotna odbudowa wysokości wyrostka. W przypadku 26 wszczepów użyto zarówno komórek macierzystych, jak i wykonano zabieg augmentacji. W tych przypadkach najmniejsza mierzona wysokość kości wyniosła 3,2 mm przed oraz 4,2 mm po 3–6 miesiącach od zabiegu. Największa natomiast 11,8 mm przed i 11,9 mm w okresie obserwacji. Wartości mierzone i podane są również w milimetrach

Podsumowanie

Zastosowanie komórek macierzystych CD34Plus pozytywnie wpływa na stan okołointplantowej kości oraz kliniczną kondycję okolicy pozabiegowej zarówno po przeprowadzeniu standardowej implantacji jak i implantacji połączonej z augmentacją kości.

Zmienna	Zsumowane wyniki, statystyka opisowa z pomiarów				
	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch. st.
Kość przed	26	7,35	3,20	11,80	2,62
Kość po 6 mies.	26	8,19	4,20	11,90	2,12

Tabela 1 Wyniki analizy wysokości kości przed i po zabiegu u pacjentów, u których zastosowano augmentację i podano komórki macierzyste (w mm)

Piśmiennictwo

- [1] NITYASRI AS, PRADEEP KY, ET AL. ROLE OF CGF (Concentrated Growth Factor) in periodontal regeneration. *J Dent Health Oral Disord Th er.* 2018; 9(2):350-352.
- [2] KOCZOROWSKI R, BROŻEK R. Pozyskiwanie komórek macierzystych i wykorzystywanie ich w stomatologii estetycznej. *Dental Forum.* 2016; 2(XLIV):41-46.
- [3] MICHALAK M, MICHALAK I. Zastosowanie fibryny bogatopłytkowej (PRF) w stomatologii. *Implants Terapie złożone.* Dental Tribune. 2015/07/01.
- [4] KROPIELNICKI K, SZWARCZYŃSKI A, KOCZOROWSKI R. Rola biologicznych czynników wzrostu w procesie gojenia okołointplantowej kości. *Implantologia Stomatologiczna.* 2020; XI nr 2(22):60-65
- [5] HERMANN JS, BUSER D. Guided bone regeneration for dental implants. *Curr Opin Periodontol.* 1996; 3:168-77.
- [6] ISOBE, K.; WATANEBE, T.; KAWABATA, H.; KITAMURA. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF). *Int. J. Implant Dent.* 2017, 3, 17.
- [7] BIGAS T, WYSOKIŃSKA-MISZCZUK J. Pomiary okna kostnego wykonywanego w procedurze otwartego podniesienia dna zatoki szczękowej. *Implantologia Stomatologiczna.* 2021;XII(1):23.
- [8] ALGHAMDI HS. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *J Funct Biomater.* 2018 Jan 13; 9(1):7.
- [9] MACIEJEWSKA I, NOWAKOWSKA J, BEREZNOWSKI Z. Osteointegracja wszczepów zębowych – etapy gojenia kości. *Praca poglądowa. Prot. Stomat.* 2006; LVI(3):214-219.
- [10] ALBANESE M, RICCIARDI G, LUCIANO U, DONADELLO D, LUCCHESI A, GELPI F, ZANGANI A, DE SANTIS D, RIZZINI A, ROSSETTO A, BERTOSI D. Alveolar splitting with Piezosurgery®, bone bank graft s and NobelActive implants as an alternative to major bone graft ing for maxillary reconstruction. *Minerva Stomatologica.* 2017 04 Jul; 68(1):3-10.
- [11] NAIR MK, SEYEDAIN A, WEBBER RL, NAIR UP, PIESCO NP, AGARWAL S, MOONEY MP, GRÖNDAHL HG. Fractal analyses of osseous healing using tuned aperture computed tomography images. *Eur Radiol.* 2001; 11(8):1510-5.
- [12] FOKAS G, VAUGHN VM, SCARFE WC, Bornstein MM. Accuracy of linear measurements on CBCT images related to presurgical implant treatment planning: A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Oct; 29 Suppl 16:393-415.
- [13] JACOBS R, SALMON B, CODARI M, ET AL. Cone beam computed tomography in implant dentistry: recommendations for clinical use. *BMC Oral Health.* 2018; 18:88.