

¹Kacper Kropielnicki

²Andrzej Szwarczyński

³Ryszard Koczorowski

Rola biologicznych czynników wzrostu w procesie gojenia okołoimplantowej kości

Role of biological growth factors in the healing of periimplant bone

Słowa kluczowe:

wszczepy śródkostne, regeneracja kości, czynniki wzrostu, CGF, komórki macierzyste, osteointegracja

Key words:

intraosseous implants, bone regeneration, growth factors, CGF, stem cells, osteointegration

Afiliacja:

¹Kacper Kropielnicki, lek.-dent.

²Andrzej Szwarczyński, dr n.med. M.Sc

³Ryszard Koczorowski, prof. dr hab. n.med.

Adres: Specjalistyczne Gabinety Stomatologiczne LRM

60-371 Poznań, Międzychodzka 14

Email: rkoczor@ump.edu.pl

Tel. +48 601 730 482

¹Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

²ASKODENT – Gabinety Stomatologiczne w Poznaniu

³Klinika Gerostomatologii i Patologii Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

IMPLANTOLOGIA W PRAKTYCE

Implantologia jako jedna z głównych gałęzi rozwoju stomatologii jest stale udoskonalana, zarówno w celu optymalizacji integracji implantu z kością jak i usprawnienia chirurgicznej procedury zabiegowej. Pierwsze implanty zębowe można odnaleźć już w starożytnym Egipcie, gdzie tamtejsi lekarze brakujące zęby zastępowali wszczepianymi do kości żuchwy i szczęki opracowanymi muszelniami lub kamieniami [1]. Współczesne implanty tytanowe wynalezione przez prof. Per-Ingvara Branemarka w 1952 roku przez lata przeszły wiele zmian dotyczących zarówno ich kształtów, jak i powierzchni śródkostnej. Od czasu pierwszego pacjenta z implantem tytanowym w roku 1965r. [2] do dnia dzisiejszego minęło przeszło 50 lat. W 1992 roku na scenę implantologii wkroczyła współczesna ceramika, która wspomogła zarówno integrację implantów, jak i umożliwiła uzyskanie pełnej bardzo estetycznej odbudowy zębów na bazie implantów. Na przestrzeni lat zmieniały nie tylko kształty i wielkość wszczepów zębowych, ale także ich powierzchnie i sposób gwintowania. Można wyróżnić powierzchnie śródkostne (w kolejności ich stosowania) gładkie (powierzchnia maszynowa), tytanowe z plasmą spray (TPS - powierzchnia pokryta plazmą tytanową), powierzchnie piaskowane, trawione, hydroksyapatytowe (warstwa HAp ok. 50 μ m) oraz nano HAp (uzyskane metodą elektroosadzania). Wszystkie te warianty stosowane są po to, aby uzyskać jak najlepszą stabilizację implantu decydującą w kwestii przyszłej odbudowy i „przyjęcia się” implantu, czyli jego osteointegracji [2].

Wyróżniamy stabilizację pierwotną i wtórną – przy czym pierwotna ma charakter czysto mechaniczny, wynika z wklonowania się tytanowej śruby w tkankę kostną. Osiąga – według Albrekssona – najwyższy poziom tuż po zabiegu implantacji i obniża się z czasem na rzecz stabilizacji wtórnej [2-3]. Stabilizacja pierwotna warunkuje

rozwój i utrzymanie osteointegracji [4-5], natomiast stabilizacja wtórna polega na połączeniu się komórek tkanki kostnej - osteoblastów z zewnętrzną powierzchnią alloplastycznego wszczepu czyli integracji z kością [6]. Najbardziej istotny i wrażliwy dla pacjenta jest okres, w którym stabilizacja pierwotna powoli maleje, natomiast wtórna nie jest w stanie zapewnić optymalnego utrzymania implantu. Z reguły okres ten następuje w 3-4 tygodniu po przeprowadzeniu zabiegu [7] i może skutkować rozchwianiem implantu [8-10]. Osteointegracja wg prof. Branemarka oznacza bezpośrednie strukturalne i funkcjonalne połączenie pomiędzy żywą kością a powierzchnią nośną wszczepu znajdującego się w jej obrębie. Poza ingerencją w same implanty i sposób ich wprowadzania w celu poprawienia procesu integracji wszczepu z kością, naukowcy i klinicyści zajęli się tematem materiałów kościocząsteczkowych, a kilkanaście lat temu kwestią komórek macierzystych w stomatologii i implantologii [11].

Właśnie materiały związane z regeneracją kości najbardziej poprawiają zarówno jakość gojenia się po zabiegu jak i proces osteointegracji [12]. Regeneracja kości jest fizjologicznym złożonym biologicznym procesem tworzenia się nowej tkanki kostnej [13]. Materiały kościocząsteczkowe można podzielić na materiały autogenne, czyli własne, które zawierają żywe komórki lub wszczepienne kościocząsteczkowe takie jak materiały allogenne, ksenogenne (heterogenne) lub alloplastyczne (sztuczne), czyli pozbawione żywych komórek. Materiały pochodzące od innego człowieka, od innego gatunku czy po prostu syntetyczne same w sobie nie posiadają właściwości osteogennych, ale mogą stanowić swoiste rusztowanie i wspomagać proces regeneracji. Jedynie autogenna kość gąbczasta (uważana za złoty standard leczenia odtwórczego) i komórki macierzyste posia-

Streszczenie

Rozwój implantologii skutkuje powstaniem wielu metod zwiększających powodzenie zabiegowe i następne protetyczne. Zasadniczym efektem sukcesu leczniczego jest stabilizacja implantu, zarówno pierwotna jak i wtórna. Istotą stabilizacji pierwotnej jest prawidłowe umiejscowienie implantu i zapewnienie wklonowania, stabilizacja wtórna zaś, wymaga dobrego połączenia implantu z kością, czyli osteointegracji. Aby osiągnąć osteointegrację poza stosowaniem materiałów kościocząsteczkowych stosuje się obecnie czynniki wzrostu. Zarówno PRF (platelet rich fibrin – fibryna bogato płytkowa), PRP (platelet rich plasma – plazma bogato płytkowa) jak i CGF (concentrated growth factor – skoncentrowany czynnik wzrostu) mają zdolności osteokondukcyjne i indukcyjne, zatem takie same jak materiały kościocząsteczkowe allogenne, ksenogenne czy alloplastyczne.

Z wymienionych czynników jedynie skoncentrowany czynnik wzrostu i kość autogenna posiadają właściwości osteogenetyczne. Zawarte w CGF komórki macierzyste są totipotencjalne i powodują modulację stanu zapalnego oraz gojenia doprowadzając do osteointegracji przez wytworzenie nowej kości. Obecnie to skoncentrowany czynnik wzrostu jest nowym złotym standardem w zabiegach implantologicznych przyspieszając proces gojenia, zmniejszając dolegliwości bólowe i umożliwiając implantację w trudnych warunkach podłoża. Stosowany jest ponadto w medycynie estetycznej i chirurgii stomatologicznej oraz rekonstrukcyjnej.

Abstract

Implantological progress results in the appearance of numerous treatment methods that improve clinical and prosthetic follow-up outcomes. The basis for treatment success is implant stability, both primary and secondary. Primary stability consists in correct implant placement and firm mechanical connection. Secondary stability requires proper bonding between the implant and the bone, i.e. osteointegration. This is ensured through the use of growth factors in addition to bone graft substitutes. PRF (platelet rich fibrin), PRP (platelet rich plasma) and CGF (concentrated growth factor) display osteoconductive and inductive properties identical to those of allogenic, xenogenic or alloplastic bone substitutes. Only the CGF and autogenic bone possess osteogenic qualities. Stem cells present in the CGF are totipotent and cause modulation of inflammation and healing, thus leading to osteointegration by producing new bone. Currently, the CGF is considered the golden standard in dental implantology due to its role in accelerated healing and pain reduction as well as enabling implantation in a difficult prosthetic base. Additionally, the CGF is applied in esthetic medicine and dental or reconstructive surgery.

dają zdolność zarówno osteokonducyjne, osteoindukcyjne jak i osteogenne. Nie mniej jednak w przypadku implantologii i zabiegów wykonywanych w gabinetach stomatologicznych pobranie kości własnej często stanowi duży problem. Dodatkowy zabieg, osłabienie kości w miejscu biórczym, wydłużony czas zabiegowy i ograniczona ilość materiału spowodowała, że inżynieria tkankowa przyniosła rozwiązanie tych problemów w postaci komórek macierzystych dodawanych do materiałów kościocząsteczkowych [14]. Dużą zaletą komórek macierzystych jest możliwość ich otrzymania z preparatu świeżego na miejscu w sali zabiegowej, gabinecie bez konieczności planowania osobnego zabiegu czy wizyty w specjalistycznej klinice.

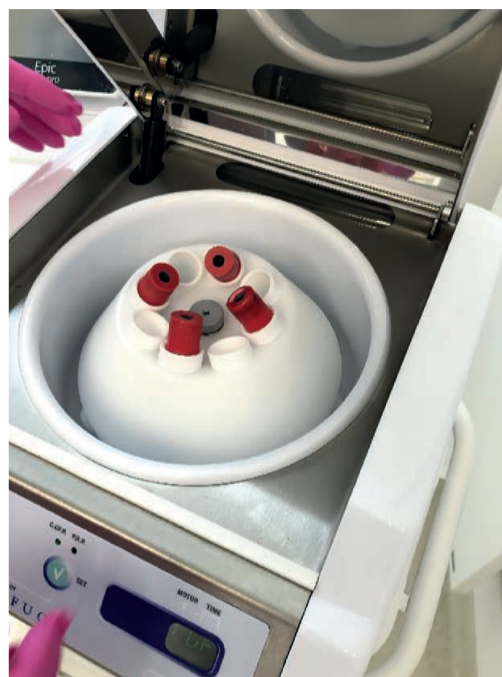
Komórki macierzyste po raz pierwszy zostały użyte w 2003 roku przez niemieckich chirurgów szczękowych podczas zabiegu augmentacji kości w przednim odcinku szczęki. Od tego czasu wielu specjalistów na świecie, w tym także w Polsce prowadzi badania związane z czynnikami wzrostu i komórkami macierzystymi [15-17]. Wymienione przez autorów czynniki wzrostu, które obecnie są najszerszej stosowane to CGF (concentrated growth factor) – skoncentrowane czynniki wzrostu, PRF (platelet-rich fibrin) oraz PRP (platelet rich plasma). Wszystkie te czynniki zostały szeroko przebadane i są z powodzeniem stosowane przez wielu klinicystów.

PRF określane często jako „PRF Choukrouna” [18] – od nazwiska wynalazcy prof. Josepha Choukrouna z Nicei. Działanie PRF oparte jest w dużej mierze na wsparciu procesu angiogenezy i stymulacji procesu gojenia. Fibrinę bogatopłytkową otrzymujemy przez odwirowanie krwi pacjenta w wirówce w określonych warunkach, najczęściej jest to 3000 obrotów na minutę przez około 11 minut. W wyniku odwirowywania powstaje struktura trójwarstwowa; na dnie obecne są krwinki czerwone, na górze warstwa ubogopłytkowa natomiast właściwa warstwa pobierana do zabiegu znajduje się w części środkowej. PRP z kolei składa się de facto z osocza posiadającego bardzo dużą ilość płytek krwi [19]. Proces przygotowania zakłada dodanie do preparatu antykoagulantów zapobiegających skrzepnięciu krwi. Odwirowywanie składa się z etapu dodania np. trombiny i właściwego odwirowywania. PRP szczyt swojego działania uzyskuje zaraz po aplikacji, PRF natomiast do 7 dni od aplikacji w miejsce zabiegowe. PRP i PRF nie posiadają właściwości osteogennych, są jedynie nośnikami i swoistym rusztowaniem.

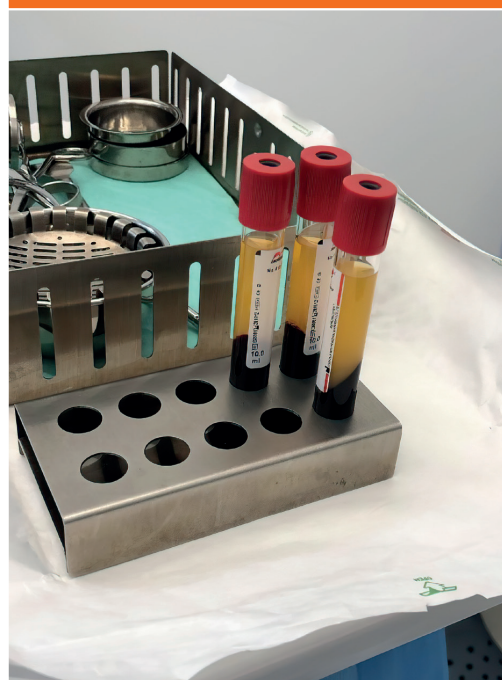
Jeśli chodzi o CGF jest to czynnik, podobnie jak PRF zawierający dużą ilość fibryny i innych czynników wzrostowych usprawniających procesy gojenia, jednak jedynie skoncentrowany czynnik wzrostu posiada komórki macierzyste, które dodatkowo czynnie poprawiają proces gojenia i odbudowy kości [20].

Komórki macierzyste CD34+ są to krwiotwórcze komórki umożliwiające utworzenie wielu typów komórek, są to tak zwane komórki totipotencjalne, co oznacza, że mogą zmieniać się w dowolną komórkę, dzięki temu po wprowadzeniu komórek CD34+ np. w miejsce okołointplantowe, powstaną jedynie komórki niezbędne w procesie gojenia i rekonstrukcji kości. Dodatkowo, komórki macierzyste zawarte w CGF zmniejszają proces zapalny dzięki interakcji z L-selektyną (tzw. CD62L). Dzięki swoim właściwościom komórki progenitorowe (swoiste tkankowo komórki macierzyste o dużym potencjale proliferacyjnym), jakimi są komórki CD34+ są zatem stworzone do regeneracji narządów [21].

CGF otrzymuje się poprzez odwirowanie krwi pacjenta w separatorze (ryc.1) komórkowym, w stałej temperaturze przez 14 min.



Ryc. 1 Separator CGF, używany do uzyskania gotowego CGF z krwi pacjenta



Ryc. 2 Odwirowane CGF, w celu uzyskania konkretnej fazy

CGF składa się z 4 faz(ryc.2):

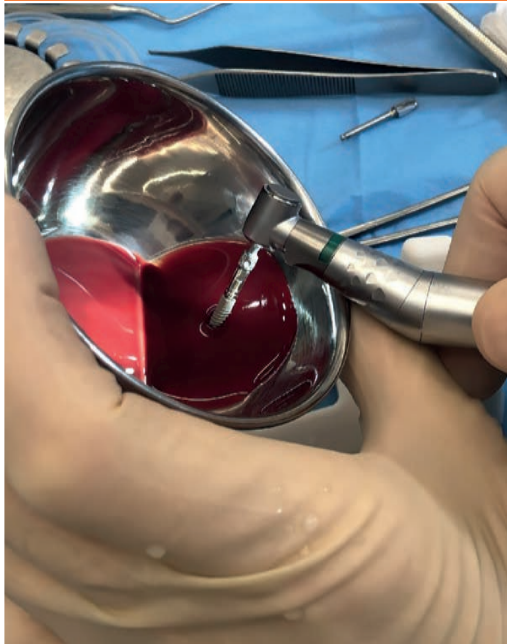
- Faza pierwsza - górna surowica (osocze krwi bez fibryny-genu i czynników koagulacji),
- faza druga - CGF w formie dużego i gęstego spolimeryzowanego włókna(ryc.3),
- faza trzecia jest półpłynna zawierająca czynniki wzrostu GF, linię białych komórek krwi i komórki macierzyste (CD34+),

- faza Czwarta to czerwona warstwa RBC (red blood cells) – jest lepka, gęsta, bogatopłytkową masą.

Często w celu otrzymania fazy trzeciej należy fazę drugą wycisnąć do pojemnika. Faza ta zachowa swoje właściwości, a powstały płyn jest de facto fazą trzecią używaną często np. do kondycjonowania implantu (ryc.4).



Ryc. 3 CGF, faza stała przed odsączeniem.



Ryc. 4 Kondycjonowanie implantu w formie płynnej skoncentrowanego czynnika wzrostu



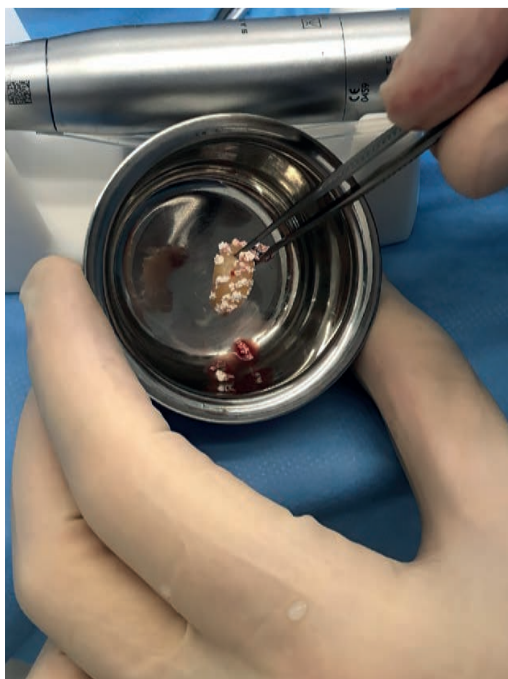
Ryc. 5 CGF przed i po odsączeniu, w specjalnym sitku przeznaczonym do przygotowania fazy



Ryc. 6 Gotowe do aplikacji CGF, faza stała po odsączeniu i nałożeniu na nakładacz

Do zabiegu używane są głównie 2 środkowe fazy (ryc.5-6).

Działanie CGF dzięki obecności komórek macierzystych jest najdłuższe ze wszystkich wcześniej wymienionych czynników, ponadto podczas samego zabiegu frakcja CGF w porównaniu do PRF utrzymuje dłużej swoją „świeżość” i użyteczność, co spowodowane jest posiadaniem lepiej usieciowanej i gęstszej fibryny. Skoncentrowany czynnik wzrostu ze względu na obecność komórek macierzystych jest najbliższe ideału w kwestii regeneracji kości i poprawy stabilizacji implantu dzięki osteogenezie, czyli wytworzeniu najlepszej osteointegracji implantu z kością. (ryc. 7-8)



Ryc. 7 CGF zmieszany z materiałem kośćcozastępczym, ksenografem



Ryc. 8 CGF założony w miejsce poimplantacyjne

Komórki macierzyste CD34+ są nie tylko źródłem osteoblastów, ale powodują także immunomodulację i regulują proces zapalny, umożliwiając rozwój odpowiedzi immunologicznej. Przeszczepione komórki macierzyste biorą udział w rekrutacji endogennych komórek macierzystych ze szpiku i powodują formowanie się ognisk kostnienia przez odkładanie kostniny, w której formuje się młoda kość gąbczasta, która stopniowo przekształca się w kość dojrzałą. Odwołując się do odpowiedzi immunomodulacyjnej – komórki macierzyste mogą wzmacniać lub osłabiać odpowiedzi immunologiczne organizmu. Dzieje się tak poprzez wpływ na limfocyty T, a także poprzez oddziaływanie na transformujący czynnik wzrostu TGFb1, ponadto komórki te regulują wytwarzanie cytokin. Komórki zawarte w CGF używane są z powodzeniem również w innych dziedzinach medycyny, takich jak medycyna i stomatologia estetyczna czy ortopedia.

W zakresie medycyny estetycznej czynniki wzrostu wykorzystywane są [22] np. w zabiegach tzw. wampirzego liftingu, który polega na wstrzyknięciu krwi pacjenta wraz z CGF do skóry twarzy, szyi, dekoltu lub dłoni. Powoduje to pobudzenie procesu regeneracji tkanek, wspomaga procesy angiogenezy, aktywuje mezenchymalne komórki macierzyste oraz pobudza fibroblasty do tworzenia nowego kolagenu. Dla pacjenta oznacza to rewitalizację skóry, poprawę jej elastyczności, napięcie i gęstość skóry, odnowę włókien kolagenowych, poprawę ukrwienia skóry, wygładzenie zmarszczek i fałd oraz przyspieszenie procesów gojenia po zabiegach medycyny estetycznej. W dziedzinie chirurgii stomatologicznej skoncentrowane czynniki wzrostu używane są np. do usunięcia zatrzymanego zęba mądrości.

Wnioski

Leczenie implantologiczne w stomatologii, rozwija się dynamicznie od lat 60-tych ubiegłego wieku na wielu płaszczyznach. Skuteczne z pełną integracją wszczepu śródkostnego z otaczającą kością jest udokumentowane poprzez liczne protokoły postępowania. Oferowano różne kształty, długości i szerokości implantów, o bezgwintowych lub gwintowanych śródkostnych częściach w postaci śrub z różną powierzchnią – wszystko w celu optymalizacji długotrwałego sukcesu leczniczego. Wykorzystanie materiałów kośćcozastępczych umożliwiło wykonywanie zabiegów w przypadkach, gdy objętość kości była zbyt mała, a ich zastosowanie usprawniało proces zabiegu i gojenia. Jednak dopiero komórki macierzyste wyznaczyły nowy protokół zabiegowy, który obecnie można nazwać nowym złotym standardem. Komórki progenitorowe umożliwiają znaczną odbudowę struktur kostnych i tkanek miękkich, a preparat zawierający komórki macierzyste, czyli CGF - skoncentrowany czynnik wzrostu znacznie przyspiesza proces gojenia, zmniejsza dolegliwości bólowe i umożliwia wykonanie implantacji w miejscach wcześniej bardzo trudnych lub wręcz niedostępnych. Dzieje się tak dzięki komórkom, które modyfikują działanie organizmu, CGF tworzy nie tylko rusztowanie dla przyszłej kości, ale dzięki właściwościom osteogennym powoduje wytworzenie nowej kości, co oznacza osteointegrację z implantem – a więc dobrą stabilizację wtórną, która jest wskaźnikiem powodzenia leczenia implantologicznego.

Piśmiennictwo

- [1] GAVIRIA L., SALCIDO J.P., GUDA T., JOO L. Ong Current trends in dental implants *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014 Apr;40(2):50-60
- [2] BRANEMARK P.I., ZARB G., ALBREKTSSON T. Tissue-integrated prostheses. Osteointegration in clinical dentistry. Quintessence Publishing, Chicago 1985.:11-43
- [3] ALBREKTSSON T., BRANEMARK P., HANSSON HA., LINDSTROM J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52:2
- [4] FRANK S., JODKO M., WOJTOWICZ A. Ocena porównawcza stabilizacji pierwotnej implantów stomatologicznych *Dental Forum/1/2012/XXXX*
- [5] POSPIECH J. Stabilizacja pierwotna wszczepu podstawą sukcesu w implantologii, *Implants.*, 2008; 4; 28-34
- [6] BIELIŃSKA M., KOCZOROWSKI R. Metody oceny integracji implantów zębowych z tkanką kostną- przegląd piśmiennictwa *Dental Forum/1/2017/XLV*
- [7] JAVED F., ROMANOS GE. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review. *J Dent.* 2010 Aug;38(8):612-620
- [8] YUN-HO K., NA-RAE C., YONG-DEOK K. The factors that influence post-operative stability of the dental implants in posteriori edentulous maxilla. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016 Dec;39(1):2
- [9] MACIEJEWSKA I., NOWAKOWSKA J., BEREZNOWSKI Z. Osteointegracja wszczepów zębowych- etapy gojenia kości. Praca poglądowa. *Prot Stomat.* 2006;LVI(3):214-219
- [10] CEHRELI MC., KOKAT AM., COMERT A., AKKOCAOGLAU M., TEKDEMIR I., AKKA K. Implant stability and bone density: assessment of correlation in fresh cadavers using conventional and osteotome implant sockets. *Clin Oral Implant Research.* 2009 Oct;20(10):1163-1169
- [11] YAMADA Y., UEDA M., HIBI H., BABA S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006 Aug;26(4):363-9
- [12] D'AQUINO R., DE ROSA A., LANZA V., TIRINO V., LAINO L., GRAZIANO A. et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cell Mater.* 2009 Nov 12;18:75-83
- [13] BROŻEK R., KURPISZ M., KOCZOROWSKI R. Augmentacja kości z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych- przegląd piśmiennictwa *Dental Forum/1/2017/XLV*
- [14] QUINTAVALLA J., UZIEL-FUSI S., YIN J., BOEHNLEIN E., PASTOR G., BLANCUZZI V. et al. Fluorescently labeled mesenchymal stem cells (MSCs) maintain multilineage potential and can be detected following implantation into articular cartilage defects. *Biomaterials.* 2002 Jan;23(1):109-19
- [15] RICKERT D., SAUERBIER S., NAGURSKY H., MENNE D., VISSINK A., RAGHOEBAR GM. Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Mar;22(3):251-8
- [16] BRUDER SP., KURTH AA., SHEA M., HAYES WC., JAISWAL N., KADIYALA S. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1998 Mar;16(2):155-62
- [17] RICKERT D., SAUERBIER S., NAGURSKY H., MENNE D., VISSINK A., RAGHOEBAR GM. Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Mar;22(3):251-8
- [18] CHOUKROUN J. Advanced PRF, &i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates? *J Periodont Med Clin Practice.* 2014;1:3.
- [19] KAWASE T. Platelet-rich plasma and its derivatives as promising bioactive materials for regenerative medicine: basic principles and concepts underlying recent advances. *Odontology.* 2015;103:126-35.
- [20] ANDO Y., MATSUBARA K., ISHIKAWA J., FUJIO M., SHOHARA R., HIBI H. et al. Stem cell-conditioned medium accelerates distraction osteogenesis through multiple regenerative mechanisms. *Bone.* 2014 Apr;61:82-90
- [21] JIE QIN LIN WANG YUE SUN XIAOLIN SUN CHAOJU WEN MAHDI SHAHMORADI YANMIN ZHOU *International Journal of Molecular Medicine*
- [22] KOCZOROWSKI R., BROŻEK R. Pozyskiwanie komórek macierzystych i wykorzystywanie ich w stomatologii estetycznej.
- [23] MEIJER GJ., DE BRUIJN JD., KOOLE R., VAN BLITTERSWIJK CA. Cell-based bone tissue engineering. *PLoS Med.* 2007 Feb;4(2):e9
- [24] HIDEO MASUKI TOSHIMITSU OKUDERA TAISUKE WATANEBE MASASHI SUZUKI KAZUHIKO NISHIYAMA HAJIME OKUDERA KOH NAKATA KOHYA UEMATSU, CHEN-YAO SU TOMOYUKI KAWASE *International Journal of Implant Dentistry volume 2, Article number: 19 (2016)*
- [25] TAE-HOON KIMASUNG-HEEKIM IMAGEORGE K.SÁNDOR BCY-ONG-DEOK KIM *Archives of Oral Biology*
- [26] MANSOUR P., KIM P. - *Australasian Dental Practice*
- [27] E. O. KOZŁOWSKI M. S. G. PAVAO L. BORSIG ,Lubor Borsig, Institute of Physiology, University of Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH.8057 Zürich, Switzerland.