

Rola biologicznych czynników wzrostu w procesie gojenia okołointplantowej kości

Praca recenzowana

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 muszelmami 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 1965 r. (2) do dziś minęło przeszło 50 lat. W 1992 roku na scenę implantologii wkroczyła współczesna ceramika, która wspomogła zarówno integracje implantów, jak

i umożliwiła uzyskanie pełnej, bardzo estetycznej odbudowy zębów na bazie implantów. Na przestrzeni lat zmieniano 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 plazmą spray (TPS – powierzchnia pokryta plazmą tytanową), powierzchnie piaskowane, trawione, hydroksyapatytowe (warstwa HAp ok. 50 µm) 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,

TITLE: Role of biological growth factors in the healing of periimplant bone

STRESZCZENIE: Rozwój implantologii skutkuje powstaniem wielu metod zwiększających powodzenie zabiegowe i następowe 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 kościozastępczych stosuje się obecnie czynniki wzrostu. Zarówno PRF (*platelet-rich fibrin* – fibryna bogatopłytkowa), PRP (*platelet-rich plasma* – plazma bogatopłytkowa), jak i CGF (*concentrated growth factor* – skoncentrowany czynnik wzrostu) mają zdolności osteokondukcyjne i indukcyjne, zatem takie same, jak materiały kościozastępcze 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.

SŁOWA KLUCZOWE: wszczepy śródkostne, regeneracja kości, czynniki wzrostu, CGF, komórki macierzyste, osteointegracja

SUMMARY: Implantological progress results in the development 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 CGF and autogenic bone possess osteogenic qualities. Stem cells present in CGF are totipotent and cause modulation of inflammation and healing, thus leading to osteointegration by producing new bone. Currently, 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, CGF is applied in aesthetic medicine and dental or reconstructive surgery.

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

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 kościostępczych, a kilkanaście lat temu kwestią komórek macierzystych w stomatologii i implantologii (11).

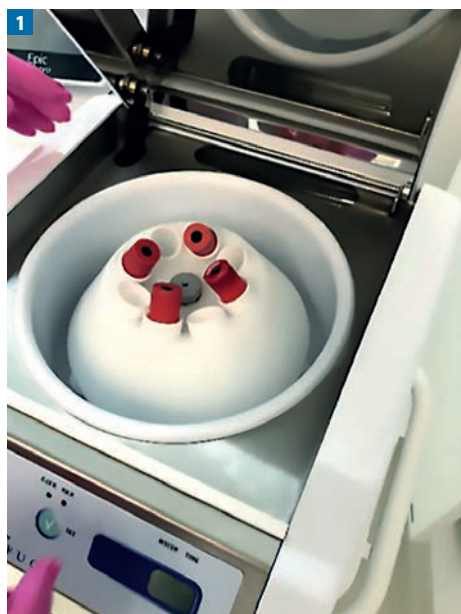
Właśnie materiały związane z regeneracją kości najbardziej poprawiają zarówno jakość gojenia się po zabiegu, jak i proces osteointegracji (12). Regeneracja kości jest fizjologicznym złożonym biologicznym procesem tworzenia się nowej tkanki kostnej (13). Materiały kościostępcze można podzielić na materiały autogenne, czyli własne, które zawierają żywe komórki lub wszczepienne kościostępcze, 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 posiadają zdolności zarówno osteokondukcyjne, osteoindukcyjne, jak i osteogenne. Niemniej 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 kościostępczych (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, prowadziło badania związane z czynnikami wzrostu i komórkami macierzystymi (15-17). Wymienione przez autorów czynniki wzrostu, które obecnie są najszerzej 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 jest 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. Fibrynę 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.

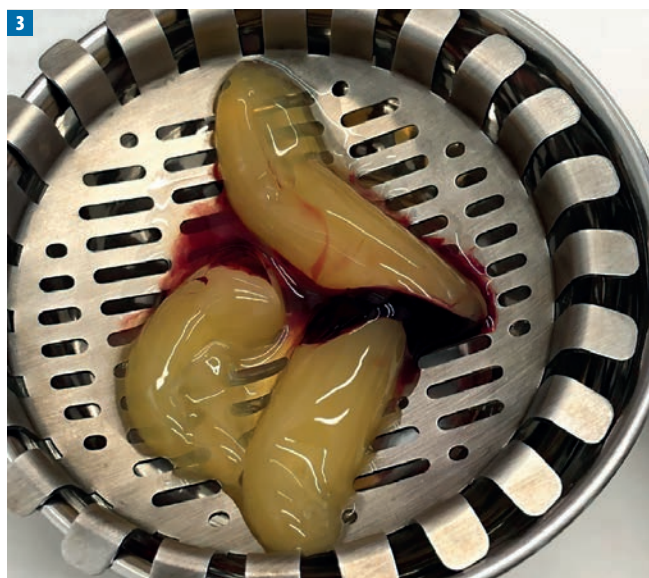
Jeśli chodzi o CGF, jest to czynnik, podobnie jak PRF, zawierający dużą ilość fibryny i innych czynników wzrostowych usprawniających procesy gojenia, jednak jedynie skoncentrowany czynnik wzrostu posiada komórki macierzyste, które dodatkowo znacznie poprawiają proces gojenia i odbudowy kości (20). Komórki macierzyste CD34+ to krwiotwórcze komórki umożliwiające utworzenie wielu typów komórek – są to tak zwane komórki totipotencjalne, co oznacza, że mogą zmieniać się w dowolną komórkę, dzięki czemu po wprowadzeniu komórek CD34+ np. w miejsce okołoimplantowe powstaną jedynie komórki niezbędne w procesie gojenia i rekonstrukcji kości. Dodatkowo komórki macierzyste zawarte ►



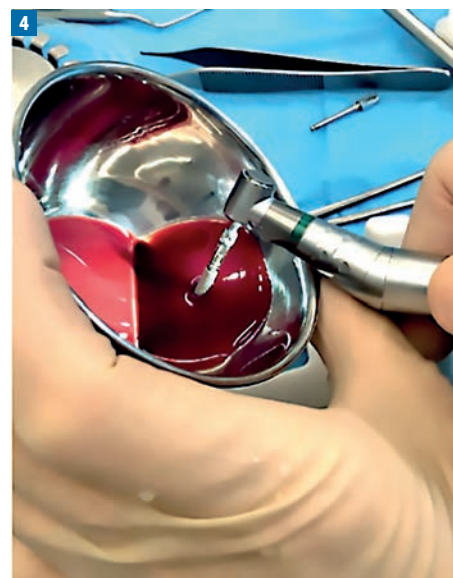
Fot. 1. Separator CGF, używany do uzyskania gotowego CGF z krwi pacjenta



Fot. 2. Odwirowane CGF w celu uzyskania konkretnej fazy



Fot. 3. CGF – faza stała przed odsączeniem



Fot. 4. Kondycjonowanie implantu w formie płynnej skoncentrowanego czynnika wzrostu

- ▶ 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 stworzone do regeneracji narządów (21).

CGF otrzymuje się poprzez odwirowanie krwi pacjenta w separatorze (fot. 1) komórkowym, w stałej temperaturze przez 14 min. CGF składa się z czterech faz (fot. 2):

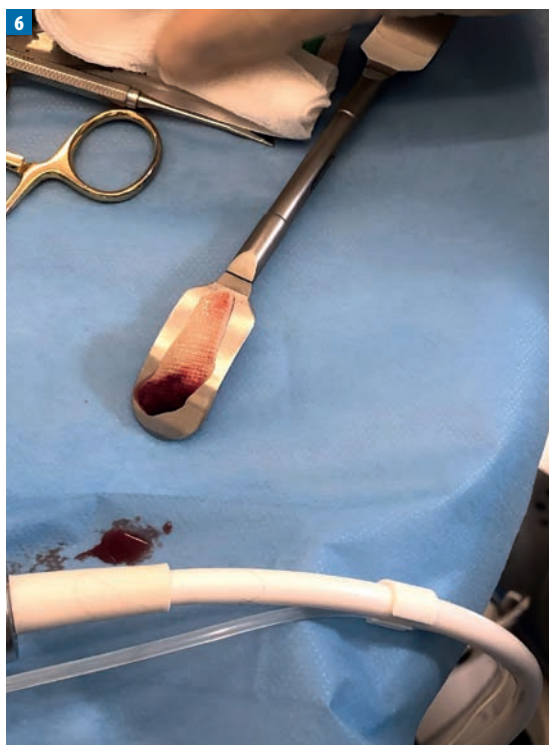
- faza pierwsza – górna surowica (osocze krwi bez fibrynogenu i czynników koagulacji),
- faza druga – CGF w formie dużego i gęstego spolimeryzowanego włókna (fot. 3),

- 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 (fot. 4). Do zabiegu używane są głównie dwie środkowe fazy (fot. 5-6).

Działanie CGF dzięki obecności komórek macierzystych jest najdłuższe ze wszystkich wcześniej wymienionych czynników. Ponadto podczas samego zabie-



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



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



Fot. 7. CGF zmieszany z materiałem kościostępczym, ksenografem



Fot. 8. CGF założony w miejsce poimplantacyjne

gu 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 najbliższym ideału w kwestii regeneracji kości i poprawy stabilizacji

implantu dzięki osteogenezie, czyli wytworzeniu najlepszej osteointegracji implantu z kością (fot. 7-8).

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 stopniowo przekształcająca 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 TGF β 1, 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. po usunięciu zatrzymanego zęba mądrości.

Wnioski

Leczenie implantologiczne w stomatologii rozwija się dynamicznie od lat 60. 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 kościostępujących 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. ■

Pierwsza publikacja w czasopiśmie „Implantologia Stomatologiczna” 2/2020.

Piśmiennictwo

1. Gaviria L., Salcido J.P., Guda T. et al.: *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.* Wyd. Quintessence Publishing, Chicago 1985, 11-43.
3. Albrektsson T., Branemark P., Hansson H.A. et al.: *Osteo-integrated 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”, 2012, XXXX, 1.
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”, 2017, XLV, 1.
7. Javed F., Romanos G.E.: *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 postoperative stability of the dental implants in posterior 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 M.C., Kokat A.M., Comert A. et al.: *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. et al.: *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.

Pełne piśmiennictwo dostępne na dentalmaster.pl.

- 1 Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- 2 ASKODENT – Gabinety Stomatologiczne w Poznaniu
- 3 Klinika Gerostomatologii i Patologii Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu