

# Řízená kostní regenerace v preimplantační přípravě

P. Poleník<sup>1</sup>

*Implantologie Journal 5/2007*

Kostní regenerace je proces, který spojuje celou řadu medicínských oborů a významnou roli hraje i ve stomatologii. Týká se především kostních defektů čelistních kostí různé etiologie a je součástí regenerace komplexu parodontálních tkání. Intraorální kostní regenerace představuje velmi častou součást přípravy pro inserci nitrokostních implantátů.

Proces kostní regenerace vyžaduje splnění některých zásad, které rozhodujícím způsobem ovlivňují jeho výsledek. Kromě toho se objevují i faktory, které mohou v určitých lokalitách a za určitých okolností proces regenerace narušit. Tkáňová regenerace v oblasti parodontu je například ve významném riziku bakteriální infekce. Při regeneraci kosti v lokalitách nesouvisejících s parodontem lze prostor pro regenerát před infekcí účinně ochránit. Na druhé straně je ale v těchto lokalitách zdroj buněk participujících na procesu regenerace redukován pouze na buňky pocházející z dřene přilehlé kosti. V oblasti parodontu jsou kromě této linie buněk k dispozici ještě multipotentní mesenchymální buňky parodontálních ligamentů.

Regenerativní proces dále vyžaduje vhodný nosič, který vytvoří skelet budoucí kostní tkáně a poskytne odpovídající prostředí pro zúčastněné buňky. Struktura podobná labyrintu musí rozměrově odpovídat adhezujícím buňkám a umožňovat jejich vzájemné interakce. Výhodnou vlastností materiálu je zabránění přístupu nežádoucích buněčných linií. Jako optimální se jeví velikost pórů v rozmezí 200 – 400 mikrometrů, poněvadž nejlépe odpovídá průměrné velikosti lidského osteonu (cca 230 mikrometrů). Povrchová topografie materiálu je schopna ovlivňovat i proliferaci aktivitu osteoblastů. Tento mechanismus je významný zejména u resorbovatelných materiálů, kdy se charakteristika povrchu materiálu neustále mění.

Nezbytnou vlastností nosiče je i schopnost indukovat vaskularizaci prostoru, kde probíhá regenerace. Nosič by měl být odbouratelný a po splnění svého poslání uvolnit místo vznikající kosti. Jednotlivé komponenty materiálu mohou být využitelné i pro výstavbu struktury nové kosti.

Důležitým prvkem systému regenerace jsou ale i humorální faktory, které hrají nezastupitelnou úlohu v řízení všech probíhajících reakcí a zejména pak v jejich časové koordinaci. Ve stupňovitém procesu regenerace se uplatňují především transformační a růstové faktory. Transformační faktory v podstatě kopírují buněčnou přeměnu probíhající v rámci embryonálního vývoje, růstové faktory zajišťují další produkci a specifikaci buněk. V souvislosti s kostní regenerací se nejčastěji diskutují funkce transformačního růstového faktoru – $\beta$  (TGF- $\beta$ ), morfogenetické kostní proteiny (BMP), fibroblastový růstový faktor (FGF), trombocytární růstový faktor (PDGF), epidermální růstový faktor (EGF), insulinový růstový faktor (IGF) a vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). Transformační růstový faktor hraje nezastupitelnou roli v proliferaci a diferenciaci osteoprogenitorových buněk

a osteoblastů. Kostní morfogenetické proteiny pak vyvolávají transformaci mesenchymálních buněk v buňky, které vytvářejí kostní tkáň.

Jako zdroj růstových faktorů lze použít trombocyty, které po degranulaci uvolňují řadu výše uvedených růstových faktorů. Proces získání těchto faktorů není technicky náročný a je proveditelný za určitých předpokladů v každé stomatologické ordinaci.

Cílem předložené studie bylo ověření funkce systému tvořeného nosičem z porézního  $\beta$ -trikalciemfosfátu a trombocytárních růstových faktorů v rekonstrukci defektů alveolárních výběžků před zavedením nitrokostních implantátů.

## Materiál a metodika

V souboru 12 pacientů ve věku 32–48 let byly řešeny horizontální defekty alveolárních výběžků vzniklé buď v důsledku traumatu nebo parodontitidy. U všech pacientů následovalo ošetření nitrokostními implantáty. V rámci jejich inserce byl získán kostní materiál, který byl histologicky zpracován a tak mohla být zhodnocena efektivita použitého regenerativního systému.

K vyplnění kostních defektů byl použit porézní  $\beta$ -trikalciemfosfát (Poresorb, Lasak s.r.o., Česká republika). Jde o materiál, jehož struktura je blízká spongiózní kosti a vyznačuje se makroporozitou s průměrnou velikostí pórů cca 100 mikrometrů a mikroporozitou o rozměru cca 5 mikrometrů. Rozměrnější póry jsou určeny pro usídlení regenerativních buněk, mikroporozita je důležitá pro adhezi proteinových mediátorů a pro vaskularizaci regenerátu.

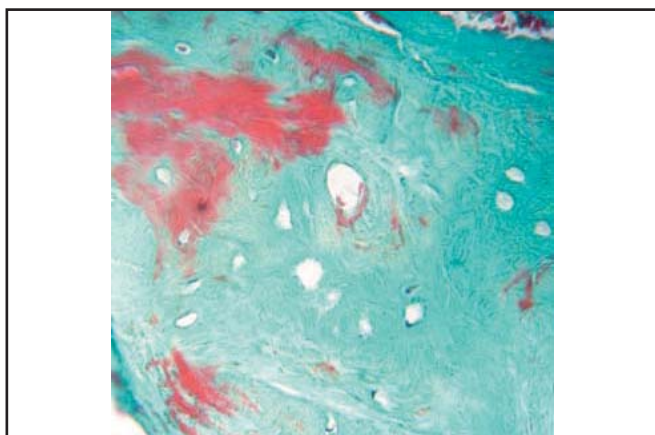
Před samotným chirurgickým zákrokem bylo každému pacientovi odebráno 20 ml nesrážlivé venózní krve. Ta byla dále centrifugována ve dvou stupních tak, aby ve frakci na pomezí erytrocytů a plasmy bylo dosaženo co nejvyšší koncentrace trombocytů. Tato část plasmy nazývána „platelet rich plasma“ (PRP) byla separována a dále zpracována přidáním chloridu vápenatého a trombinu. Tímto způsobem dojde k rozpadu alfa granul trombocytů a uvolnění růstových faktorů, které jsou stereotypně připraveny pro obecné reparativní a regenerativní řešení porušení tkáňové integrity. Vzniklý gel je vhodným vehikulem pro sypký Poresorb a po smíchání je k dispozici velmi dobře zpracovatelná a aplikovatelná hmota k vyplnění kostních defektů.

V lokálním znečitlivění byl v dané lokalitě defektního alveolárního výběžku vypreparován plně mobilizovaný mukoperiostální lalok (obr. 1). V povrchu kostního defektu byly vytvořeny perforace, které umožňují lepší komunikaci augmentátu s dřevnými prostory stávající kosti. Gelovitou hmotou s granulami Poresorbu byly kostní defekty zrekonstruovány do požadovaného tvaru s mírným přeextendováním objemu (obr. 2).

<sup>1</sup> Stomatologická klinika LFUK, Plzeň



Obr. 1: Rentgenogram krajiny 21 za 9 měsíců po řízené kostní regeneraci



Obr. 2: Histologický snímek novotvořené kosti odebrané z regenerované oblasti při preparaci pro zavedení implantátu. Při barvení trichromem je zeleně znázorněna zralá lamelární kost. Patrné jsou drobné granulární zbytky Poresorbu.



Obr. 3: Rentgenogram zachycující stav po vhojení nitrokostního implantátu

K vyloučení nevhodných buněčných linií byla použita kolagenní membrána, kterou byl augmentát v celém rozsahu překryt (obr. 3). Následně pak byl zpětně reponován prodloužený mukoperiostální lalok a fixován stehy. Operovaný úsek byl chráněn před mechanickým poškozením a po dobu hojení prováděn intenzivní antibakteriální režim.

Po 9 měsících bylo provedeno rentgenové vyšetření operované oblasti a přistoupili jsme k zavedení nitrokostních implantátů. Trepanovým vrtákem o průměru 2 mm jsme získali vzorky novotvořené kosti rekonstruovaných alveolů a ty jsme použili pro histologické vyšetření. Pro zpracování kostních vzorků jsme použili barvení hematoxylinem-eosinem a Goldnerovým trichromem.

## Výsledky

Hojení měkkých tkání po augmentaci probíhalo bez komplikací a byla plně zajištěna integrita augmentátu. Rentgenové vyšetření po 9 měsících ukázalo strukturu, která odpovídala normální kosti a v souladu s tímto nálezem byl i odpor kostní tkáně během preparace (obr. 4).

Histologické vyšetření odebraných vzorků prokázalo v celém rozsahu tvorbu lamelární kosti s drobnými zbytky granul Poresorbu (obr. 5). Patrná je i normální vaskularizace kostní tkáně. Poslední dva snímky zachycují klinický obraz po zavedení nitrokostního implantátu (obr. 6) a rentgenogram operované oblasti s vhojeným implantátem (obr. 7).

## Souhrn

Z uvedených výsledků vyplývá, že porézní  $\beta$ -trikalciumfosfát je spolu s trombocytními růstovými faktory schopen zajistit regeneraci kvalitní kostní tkáně. Použití plasmy bohaté na trombocyty (PRP) a tedy trombocytních růstových faktorů je citováno v různých odborných sděleních s různými výsledky. Některé práce ukazují pozitivní vliv na tkáňovou regeneraci, jiné uvádějí, že trombocytní růstové faktory tkáňovou regeneraci žádným způsobem neovlivňují. Nejpravděpodobnějším vysvětlením těchto protichůdných výsledků jsou jednak rozdílné postupy pro přípravu trombocytních růstových faktorů a dále vlastnosti materiálu, který je použit jako nosič celulárních i humorálních komponent. Jedná se zejména o schopnost adsorpce proteinů, které by měly v ideálním případě vytvořit depo, ze kterého se budou následně postupně uvolňovat. To je velmi významná vlastnost, která je schopna regulovat dynamiku růstových faktorů a rozhodovat o harmonogramu jednotlivých reakcí. Trombocytní růstové faktory se sice terapeuticky dodávají v dávkách, které vysoce převyšují fyziologické hranice, ale pokud nemají možnost působit dlouhodoběji v požadovaných lokalitách, může být jejich efekt prakticky nulový. Námi použitý materiál má schopnost zajistit funkci dodaných růstových faktorů a podílet se tak na vytvoření nové kostní tkáně. Současně jde o materiál resorbovatelný, který již po 9 měsících téměř nebyl histologicky detekovatelný. V kombinaci s membránovou technikou nedošlo k negativnímu ovlivnění hojení nežádoucími typy buněk. Vzhledem k již několikaletému funkčnímu začlenění implantátů zavedených do takto regenerované kosti lze považovat její kvalitu za dobrou i z hlediska mechanického.