

Regeneracija koštanog i mekog tkiva primjenom PRGF-Endoret tehnologije – prikaz slučaja

Nena Matulić¹, Đino Tafra², Jana Barić³, Dragana Gabrić⁴

¹Poslijediplomski doktorski studij, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Stomatološka ordinacija Valdent d.o.o., Zagreb

³Studentica 6. godine Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

⁴Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK PRGF-Endoret (engl. *Platelet Rich in Growth Factors*) najnapredniji je autologni i biokompatibilni tehnološki sustav koji omogućuje dobivanje plazme bogate čimbenicima rasta iz vlastite krvi pacijenta. Temelji se na aktiviranju pacijentovih trombocita u svrhu stimulacije ubrzane regeneracije i cijeljenja tkiva. Endogeni proteini utječu na proces regeneracije tkiva, stimulirajući angiogenezu, kemotaksiju i staničnu proliferaciju. Rezultat je ubrzano cijeljenje mekih i tvrdih tkiva, izostanak infekcije i postoperativne boli. Prikazan je slučaj liječenja postekstrakcijske alveole PRGF-Endoret tehnologijom nakon uklanjanja periapikalne lezije. Plazma bogata čimbenicima rasta potiče ubranu regeneraciju mekog i koštanog tkiva nakon ekstrakcije, što omogućuje imedijatno postavljanje implantata.

KLJUČNE RIJEČI angiogeneza; fibrin; periapikalna lezija; PRGF; trombociti

PRGF-Endoret (engl. *Platelet Rich in Growth Factors*) tehnologija u posljednjem se desetljeću primjenjuje u raznim područjima medicine, posebno u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji, dermatologiji, ortopediji i sportskoj medicini, a odnedavno i u oftalmologiji. Tehnologija podrazumijeva izdvajanje eritrocita, leukocita i plazme bogate čimbenicima rasta iz venske krvi pacijenta.¹ U terapiji se primjenjuje plazma bogata čimbenicima rasta kako bi se poboljšalo i ubrzalo cijeljenje mekog i koštanog tkiva.^{1,2}

Prednosti primjene te tehnologije u oralnoj kirurgiji su sljedeće: cijeli postupak odvija se dosta brzo jer je potrebna iznimno mala količina venske krvi i samo jedna faza centrifugiranja od osam minuta, separiranjem leukocita izbjegava se lokalna upalna reakcija te time smanjuje postoperativna bol i nelagoda, to je 100% autologna tehnologija (koriste se isključivo autologni proteini) i u petnaest godina dosadašnjih istraživanja nisu prijavljene nikakve nuspojave.

PRGF-ENDORET TEHNOLOGIJA

Fibrin je vlaknasti protein koji je izravno uključen u zgrušavanje krvi. Prvotna uporaba fibrina u kirurgiji bila je vezana uz njegovu sposobnost da djeluje kao membrana te time pomaže u hemostazi.¹ Djeluje zajedno s trombocitima i na mjestu ozljede stvara ugrušak. PRGF-Endoret tehnologija omogućila je dobivanje fibrinske membrane iz venske krvi pacijenta.

PRGF-Endoret stimulira regeneraciju tkiva zbog koncentracije čimbenika rasta koja je veća od koncentracije istih čimbenika u krvi. Trombociti su male krvne stanice čija je glavna funkcija zaustavljanje krvarenja. Druga važna uloga, čija prepoznatost i shvaćanje rastu iz dana u dan, jest primjena trombocita u svrhu proliferacije stanica i cijeljenja tkiva.

α -granule, koje se nalaze u trombocitima sadržavaju velik broj čimbenika rasta od kojih svaki ima svoju zadaću. To su PDGF-čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita, transformirajući čimbenik rasta β (TGF- β , uključujući izomere TGF- β_1 TGF- β_2), vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF), epidermalni čimbenik rasta iz trombocita (PD-EGF) te inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF-1). Upravo oni imaju zadaću poticati rast stanica, rast krvnih žila, sintezu kolagena, diferencijaciju i kemotaksiju te urastanje novih krvnih žila, dakle sve procese koji su ključni za regeneraciju mekih i koštanih tkiva.²

PRIPREMA PRGF-A

Za pripremu PRGF-a potrebne su četiri epruvete za premnine 9 mL, dvije epruvete za frakcioniranje, jedna ampula aktivatora, pipeta, sustav centrifuge (slika 1), plazmaterm te posudice za aktivaciju. Protokol je vrlo jednostavan. Podrazumijeva vađenje 36 mL venske krvi pacijenta, centrifugiranje krvi u vremenu od 8 minuta, čime se postiže separacija eritrocita, leukocita te plazme bogate čimbenicima rasta. Dvije frakcije PRGF-a,



SLIKA 1. BTI centrifuga System IV



SLIKA 2. Frakcija F1, fibrinska membrana



SLIKA 3. Frakcija F2 pomiješana s autolognom kosti

F1 i F2 separiraju se pipetom od ostatka krvi. Time se dobije po 8 mL svake frakcije. Frakcija F1 (slika 2) služi kao fibrinska membrana. Neaktivirana frakcija F2 rabi se za namakanje postekstrakcijske alveole ili punjenje parodontoga džepa (aktivacija u tim slučajevima nije potrebna jer kalcij u tkivu aktivira čimbenike rasta), a aktivirana frakcija F2 (slika 2) stavlja se u *plasmatherm* nakon čega se dobiva želatinozna tvar (*clot*) koju se može miješati s autolognom kosti, čime se dobiva kompaktna masa koja se primjenjuje kao gradbeni materijal u npr. postekstrakcijskoj alveoli, pri širenju alveolarnoga grebena ili podizanju dna maksilarnog sinusa. Vrlo je važno istaknuti da frakcije F1 i F2 ne sadržavaju leukocite i na taj način sprječavaju proinflatornu aktivnost, što je također garancija autolognosti i biokompatibilnosti. Dokazano je da sve formulacije Endoreta imaju bakteriostatički učinak, osobito u tijeku četiri sata nakon primjene.^{3,4,6}

NAJČEŠĆA PRIMJENA PRGF-ENDORET TEHNOLOGIJE

Povećana stopa uspješnosti u terapiji dentalnim implantatima. Kada se površina implantata namoči Endoret tekućinom, stvara se fibrinska membrana koja prijanja na površinu implantata i otpušta čimbenike rasta te time znatno poboljšava proces oseointegracije.⁴⁻⁶

Postupak za postekstrakcijsku alveolu. Primjena PRGF-Endoreta u liječenju postekstrakcijske alveole smanjuje upalu i bol, ubrzava epitelizaciju mekog tkiva i pospješuje regeneraciju kosti.⁶ Stopa preživljenja implantata koji se ugrađuje odmah po ekstrakciji, dakle imedijatno, u alveolu jest 98% te je siguran, učinkovit i predvidljiv postupak.⁷

Smanjeni rizik za osteonekrozu. Liječenje endoretom nakon resecciranja nekrotične kosti povećava aktivnost osteoklasta i dovodi do angiogeneze.⁸ Rezultati različitih istraživanja sugeriraju da liječenje Endoretom može smanjiti rizik od razvoja BRONJ-a (engl. *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*) nakon ekstrakcije zuba u visokorizičnih pacijenata u terapiji bifosfonatima.⁸ U jednom prospektivnom istraživanju dokazano je da je Endoret bio učinkovit u kirurškom liječenju osteonekroze čeljusti povezane s bifosfonatima, postizujući zatvaranje defekta u 32 pacijenta. U istom

istraživanju Endoret je obnovio funkciju *n. alveolaris inferior* koji je bio zahvaćen BRONJ lezijom.⁹

Priprema transplantata. Endoret se može primijeniti za aglutinaciju koštanih biomaterijala, omogućujući lakše rukovanje i poboljšavajući njegova oseoinduktivna i biološka svojstva, kako kod heterolognih tako i kod autolognih transplantata.¹⁰

Terapija atrofične čeljusti. Ekspanzija grebena i tehnika razdvajanja u dvije faze te u kombinaciji s Endoret liječenjem, mogu postići prosječnu ekspanziju kosti od 3,35 mm.¹¹ Primjena Endoret-a u kombinaciji s blok- transplantatom poboljšava proces cijeljenja reznja izbjegavajući eksponiranje transplantata te poboljšava postoperativni izgled pacijenta.¹¹

Regeneracija parodonta. Endoret može biti alternativa dentalnim materijalima koji se primjenjuju na području mukogingivalne kirurgije. Endoret postiže dobre rezultate kada se radi o prekrivanju površine korijena.¹² Također, povećava širinu keratinizirane sluznice i služi za prekrivanje recesija.¹²

PRIKAZ SLUČAJA: KORIŠTENJE PRGF-ENDORETA NAKON EKSTRAKCIJE I CISTEKTOMIJE TE IMEDIJATNA UGRADNJA IMPLANTATA

U pacijenta u dobi od 29 godina planirano je vađenje zuba 45 (slika 4 i 5), kirurško uklanjanje periapikalne lezije, prezervacija alveola te ugradnja implantata. Pacijent dolazi sa simptomima boli i lagane otekline u području zuba 45. Detaljnim kliničkim pregledom i evaluacijom rtg-snimke indicirana je ekstrakcija istog. Pacijentu je učinjena ekstrakcija zuba 45 te kiretaža stijenki alveole kako bi se uklonili ostatci parodontnih vlakana i granulacijskoga tkiva te je alveola dodatno liječena ozonom radi postizanja većeg stupnja sterilizacije kirurške rane.

Na slici 6 vidljiv je defekt nakon vađenja zuba. Izvađeni zub i periapikalni proces prikazani su na slici 7. Implantat je odmah ugrađen na mjesto ekstrahiranoga zuba, a površina implantata prethodno je natopljena tekućom frakcijom F2, a okolni je koštani defekt ispunjen frakcijom F2 u želatinoznom obliku pomiješanom s umjetnom kosti. Na slici 2 vidi se pripremljena frakcija F1, tj. fibrinska membrana koja je



SLIKA 4. Rtg-snimak pri dolasku pacijenta



SLIKA 5. Klinički izgled zuba 45



SLIKA 6. Defekt nakon vađenja zuba



SLIKA 7. Ekstrahirani zub i cista



SLIKA 8. BTI implantat 5.0-13



SLIKA 9. Klinički izgled defekta nakon šivanja



SLIKA 10. Izgled defekta 24 sata nakon zahvata



SLIKA 11. Rtg-snimak 24 sata nakon zahvata



SLIKA 12. Klinički izgled nakon tri mjeseca

uporabljena za prekrivanje defekta i implantata (slika 8). Na slici 9 prikazana je rana odmah nakon ugradnje implantata i šivanja sintetičkim resorptivnim koncem (Serapid 3.0, Njemačka). U sljedeća 24 sata postupno se otpušta najveća koncentracija čimbenika rasta u svrhu ubrzanog cijeljenja rane. Važno je napomenuti da je koncentracija čimbenika rasta sadržana u frakcijama F1 i F2 dva puta veća nego fiziološka. Na slici 10 prikazan je klinički izgled rane 24 sata nakon zahvata, a na slici 11 rtg-snimka toga područja 24 sata nakon zahvata, gdje je vidljivo da je epitelizacija već započela, da nema nikakvih znakova upale, pacijent također nije prijavio postoperativnu bol ni nelagodu. Klinički izgled mekog tkiva i konačnoga protetičkoga nadomjestka nakon tri mjeseca prikazan je na slici 12. Vidljiva je

znatna regeneracija koštanoga tkiva, a meko je tkivo u potpunosti zacijelilo.

ZAKLJUČAK

PRGF-tehnologija je prekretnica u stimulaciji i regeneraciji različitih tkiva. Tu metodu predstavlja autologni pripravak čija raznovrsnost u djelovanju i mogućnost interakcije s različitim biomaterijalima omogućuje primjenu u velikom broju patoloških slučajeva. Primjena PRGF-Endoreta smanjuje upalu i bol, ubrzava epitelizaciju mekog tkiva i pospješuje regeneraciju kosti. Imedijatna implantacija, nakon uklanjanja periapikalne lezije, kombinirana s primjenom PRGF-Endoret sustava siguran je, učinkovit i predvidiv kirurški postupak.

Regeneration of soft and bone tissue using PRGF Endoret technology

Nena Matulić¹, Dino Tafra², Jana Barić³, Dragana Gabrić⁴

¹Postgraduate Doctoral Studies, University of Zagreb School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia

²Valdent dental clinic, Zagreb, Croatia

³6th year student University of Zagreb School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia

⁴Department of Oral Surgery, University of Zagreb School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia

SUMMARY PRGF (Plasma Rich in Growth Factors) is the most advanced autologous and biocompatible technological system that allows for the obtaining of plasma rich in growth factors from a patient's own blood. It is based on the activation of patient's platelets in order to stimulate rapid healing and regeneration of the tissue. Endogenous proteins influence the process of tissue regeneration, stimulating angiogenesis, chemotaxis and cell proliferation. The result is accelerated healing of soft and hard tissues, absence of infection and postoperative pain. A case is presented where post-extraction alveoli were treated with PRGF Endoret technology after the removal of periapical lesions. The plasma rich in growth factors stimulates rapid regeneration of soft and bone tissue after extraction allowing for immediate implant placement.

KEY WORDS angiogenesis; fibrin; periapical lesion; PRGF; platelets

LITERATURA

- Anitua E, Alkhraisat MH, Orive G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors. *J Control Release*. 2012 Jan;10;157(1):29-38.
- Blašković M, Gabrić Pandurić D, Katanec D, et al. Primjena trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji. *Medix*. 2012 Dec;103:176-81.
- Anitua E, Alonso R, Girbau C, et al. Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF®-Endoret®) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Aug;37(6):652-7.
- Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, et al. 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. *J Clin Periodontol*. 2008 Aug;35(8):724-32.
- Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andía I. Clinical outcome of immediately loaded dental implants bioactivated with plasma rich in growth factors: a 5-year retrospective study. *J Periodontol*. 2008 Jul;79(7):1168-76.
- Anitua E, Orive G. Short implants in maxillae and mandibles: a retrospective study with 1 to 8 years of follow-up. *J Periodontol*. 2010 Jun;81(6):819-26.
- Del Fabbro M, Boggian C, Taschieri S. Immediate implant placement into fresh extraction sites with chronic periapical pathologic features combined with plasma rich in growth factors: preliminary results of single-cohort study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Nov;67(11):2476-84.
- Scoletta M, Arata V, Arduino PG, et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jun;71(6):994-9.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51(8):e272-4.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;51(8):e272-4.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Controlled ridge expansion using a two-stage split-crest technique with ultrasonic bone surgery. *Implant Dent*. 2012 Jun;21(3):163-70.
- Anitua E, Murias-Freijo A, Alkhraisat MH, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) associated with connective tissue grafts in the treatment of gingival recessions. *Europ J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(6):724-32.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Nena Matulić, dr. med. dent.
Valdent d.o.o.
Nemčićeva 7, 10 000 Zagreb
Email: nenamatulic@gmail.com
Tel: +385 99 314 7177