

MACIEJ KOZŁLIK, PIOTR WÓJCICKI, DARIUSZ RYCHLIK

## Preparaty kośćcozastępcze

### Bone Graft Substitutes

Klinika Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Oddział i Klinika Chirurgii Plastycznej Specjalistycznego Centrum Medycznego w Polanicy-Zdroju

#### Streszczenie

Przeszczepy kości są szeroko stosowane przez ortopedów, neurochirurgów, chirurgów plastycznych, chirurgów szczękowo-twarzowych i periodontologów w celach rekonstrukcyjnych. Najczęściej są wykonywane przeszczepy autogenne. Wgajają się one najlepiej, choć ich pobranie wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, takich jak: infekcja, powstanie krwiaka, uszkodzenia nerwów, wystąpienie przewlekłych pooperacyjnych dolegliwości bólowych w miejscu pobrania, a także częstych zniekształceń pooperacyjnych miejsca dawczego lub nawet niestabilności miednicy. Ze względu na wymienione ograniczenia przeszczepów kości własnej coraz częściej są stosowane substytuty kości. Ze względu na pochodzenie materiału i uwarunkowanie immunologiczne preparaty kośćcozastępcze dzieli się na: allogenne, alloplastyczne oraz ksenogenne. Celem pracy było przedstawienie właściwości poszczególnych grup preparatów. Idealny substytut kości powinien mieć właściwości osteogenne, osteoindukcyjne, osteokondukcyjne, biokompatybilność i bioresorbowalność oraz zapewniać podobną do naturalnej kości wytrzymałość na obciążenia. W celu poprawy wgajania się przeszczepów kości autogennej oraz materiałów kośćcozastępczych stosuje się błony membranowe i wyizolowane czynniki wzrostu. Proces ten jest nazywany sterowaną regeneracją kości. Wielkie nadzieje wiąże się z wykorzystaniem w przyszłości komórek macierzystych pobranych ze szpiku kostnego pacjenta hodowanych w kierunku osteoblastów na specjalnym, dostosowanym do każdego pacjenta, resorbowalnym poli-merowym rusztowaniu (**Dent. Med. Probl. 2011, 48, 4, 547–553**).

**Słowa kluczowe:** preparaty kośćcozastępcze, sterowana regeneracja kości.

#### Abstract

Bone grafts are used for reconstructive purposes by orthopaedic surgeons, neurosurgeons, plastic surgeons, cranio-facial surgeons and periodontists. Autogenous bone graft is used routinely. It heals best but during the procedure of its collection there is high complication rate at donor site including infection, haematoma, nerve damage, chronic pain in donor site, frequent donor site deformation or even pelvic instability. Because of the mentioned limitations on autogenous bone graft, bone graft substitutes are used more and more frequently. Bone graft substitutes can be divided into 3 groups according to their origin and immunological properties: allografts, synthetic materials and xenografts. The aim of the work was to characterize the properties of each group of substitutes. The ideal bone graft substitute should be osteogenic, osteoinductive, osteoconductive, biocompatible and bioresorbable and provide similar durability as natural bone. Barrier membranes and growth factors are used to improve healing process of autogenous and substitute bone grafts. This procedure is known as guided bone regeneration. Great expectations of bone grafting are connected with stem cells from patient's bone marrow cultured to osteoblasts on special, personalized, absorbable polymer scaffold (**Dent. Med. Probl. 2011, 48, 4, 547–553**).

**Key words:** bone graft substitutes, guided bone regeneration.

Kość, po krwi, jest drugą pod względem czę-  
stości przeszczepiania tkanką [1]. Przeszczepy  
kości są szeroko stosowane w ortopedii, neurochi-  
rurgii, chirurgii plastycznej, chirurgii szczękowo-  
twarzowej i periodontologii. Warunkiem, który  
musi być spełniony, aby doszło do prawidłowej

regeneracji kości jest oddziaływanie czterech ele-  
mentów: 1) komórek osteogennych (osteoblastów  
lub komórek macierzystych); 2) sygnałów oste-  
oindukcyjnych przekazywanych przez czynniki  
wzrostu; 3) osteokondukcyjnej macierzy (zapew-  
niającej odpowiednie rusztowanie); 4) zaopatrze-

nia w krew i składniki odżywcze [2]. Wszystkie te warunki spełnia przeszczepianie kości autogennej, która ma najlepsze właściwości osteogenne, osteoindukcyjne i osteokondukcyjne. Najczęściej materiał pobiera się z talerza kości biodrowej i żebra, rzadziej z jamy ustnej (wyrostek zębodołowy, guzowatość szczęki, bródka, trójkąt zatrzonowcowy). Pobranie przeszczepu autogenego wiąże się jednak z wysokim, ocenianym na 8–39%, ryzykiem powikłań [3], takich jak: infekcja, powstanie krwiaka, uszkodzenia nerwów, wystąpienie przewlekłych pooperacyjnych dolegliwości bólowych w miejscu pobrania, a także częstych zniekształceń pooperacyjnych miejsca dawczego lub nawet niestabilności miednicy.

W wielu przypadkach ilość materiału autologicznego potrzebnego do uzupełnienia ubytku jest zbyt mała. Z uwagi na wymienione niedogodności coraz większym zainteresowaniem cieszą się substytuty kości. Idealny substytut kości powinien mieć właściwości osteogenne, osteokondukcyjne, osteoindukcyjne, biokompatybilność i bioresorbowalność, a także zapewniać podobną do naturalnej kości, którą ma zastąpić, wytrzymałość na obciążenia. Oprócz tego, powinien być przystępny cenowo.

Gojenie się kości polega na przebiegających jednocześnie procesach resorpcji (degradacji) i odbudowy (osteogenezy). W zależności od przebiegu jednego z tych procesów ostatecznie dochodzi do powstania nowej tkanki kostnej lub jej zaniku. W procesie angiogenetycznej rekonstrukcji kości bierze udział wiele czynników wzrostu. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) pobudza angioblasty do podziałów i różnicowania się w komórki śródbłonna, co powoduje powstawanie i wrastanie nowych naczyń do tworzącej się tkanki kostnej oraz dostarczanie jej niezbędnych do dalszego wzrostu składników. Powstające z fibroblastów pod wpływem cytokin osteoblasty są poddawane oddziaływaniu TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*) i białek morfogenetycznych kości – BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*) warunkujących wytwarzanie matrycy pozakomórkowej kości zbudowanej przede wszystkim z kolagenu. Aby doszło do prawidłowego zmineralizowania takiej matrycy, konieczna jest obecność kolejnych białek: osteokalcyny, osteopontyny, zasadowej fosfatazy i sialoproteiny kostnej. Proces wstępnej mineralizacji trwa około 10 dni, ale na wytworzenie końcowej struktury potrzeba 6–12 miesięcy.

W prawidłowo zbudowanej tkance kostnej około 90% mineralnej substancji stanowi fosforan wapnia, a pozostałe 10% węglan wapnia. Fosforan występuje w formie sześciortofosforanu (V) dwuwodorotlenku dziesięciowapnia ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )

nazywanego inaczej hydroksyapatytem. Związek ten jest często używany samodzielnie lub jako składnik preparatów kościostępczych. Proces wgojenia biozgodnych substytutów kości przebiega podobnie, a dodatkowo obserwuje się tylko wstępną reakcję na ciało obce z przejściowym stanem zapalnym [4–6].

Ze względu na pochodzenie materiału i uwarunkowanie immunologiczne preparaty kościostępcze dzieli się na: allogenne, alloplastyczne oraz ksenogenne.

## Preparaty allogenne

Preparaty allogeniczne pochodzą z ludzkich zwłok. Sterylizacja radiacyjna i głębokie mrożenie usuwa ich immunogenność i potencjalną zakaźność. Pierwszym etapem procedury pobierania tkanek jest uzyskanie dokładnego wywiadu środowiskowego. Następnie przeprowadza się weryfikację dokumentacji medycznej oraz pobiera próbki do badań serologicznych. W Polsce, zgodnie z obowiązującymi zasadami, bada się tkanki pod kątem nosicielstwa na HIV, HBV, HCV i kiłę. Dopiero wykluczenie wszystkich z podanych patogenów pozwala przystąpić do zabiegu pozyskania tkanek [7].

Obecnie stosuje się preparaty bezkomórkowe, które w czasie przygotowywania przechodzą procesy liofilizacji, czyli mrożenia i suszenia. Usunięcie żywego składnika komórkowego powoduje pozbawienie kości jej wyjściowego osteogennego potencjału, z zachowaniem jednak macierzy zewnątrzkomórkowej – ECM (*Extracellular Matrix*) posiadającej właściwości osteoindukcyjne i osteokondukcyjne. Macierz zewnątrzkomórkowa jest kolagenowym rusztowaniem zmineralizowanym przez hydroksyapatyt, zawierającym czynniki wzrostu.

Wyróżnia się dwa bezkomórkowe preparaty: kość zdemineralizowaną DFDDBA (*Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft*), inaczej nazywaną demineralizowaną macierzą kostną DBM (*Demineralized Bone Matrix*) oraz zmineralizowaną FDBA (*Freeze-Dried Bone Allograft*).

W procesie demineralizacji DBM stosuje się takie czynniki odwapniające, jak 0,5 lub 0,6N HCl (kwas solny) albo EDTA (sól dwusodowa kwasu etylenodwuaminoczworoocowego). Działanie to eliminuje z kości pobranych od zmarłego dawcy nieorganiczne rusztowanie mineralne, zbudowane głównie z hydroksyapatytu i pozostawia organiczne: kolagen i białka stymulujące procesy nowotworzenia tkanki kostnej. Kolagen typu I stanowi 90% składnika organicznego, pozostałą część uzupełniają niekolagenowe białka macierzy takie,

jak: BMP, osteopontyna, osteonektyna, witronektyna, tetranektyna, proteoglikany, glikoproteiny, osteokalcyna, trombospondyna, fibronektyna i fibrylina [7, 8]. Dzięki tym białkom DBM ma potencjał osteoindukcyjny. W zależności od rodzaju wypełniacza, preparat jest dostępny w różnej postaci – papki, płatków, żelu, pasty lub proszku. Ze względu na różnice technologiczne oraz odrębny sposób konserwacji poszczególnych preparatów, potencjał osteoindukcyjny jest inny dla każdego z nich.

Drugą bezkomórkową kością allogeniczną jest zmineralizowana FDDB (*Freeze-Dried Bone Allograft*) występująca w postaci rusztowania hydroksyapatytowego, która ma właściwości osteoindukcyjne, lecz w procesie wytwarzania praktycznie traci funkcje osteoindukcyjne. Z uwagi na obecność tylko części mineralnej, taki substytut ulega w mniejszym stopniu przebudowie i resorpcji [9]. Dodanie pobranego od biorcy kości autogenego szpiku do przeszczepianej FDDB może przyspieszać wganianie przeszczepu, prawdopodobnie dzięki osteogennemu działaniu komórek macierzystych [10].

Preparaty pozbawione komórek ulegają przebudowie i rewaskularyzacji, ale w porównaniu do kości autogennej trwa to dłużej [11].

Inne, nieliofilizowane allogenne preparaty mrożone, oprócz tkanki kostnej zawierają elementy sąsiednich chrząstek. Tak przygotowane wszczepy używa się przy rekonstrukcji zniszczonych powierzchni stawowych. W przypadku stosowania DBM oraz FDDB nie wykryto transmisji chorób zakaźnych w przeciwieństwie do kilku udowodnionych przypadków przeniesienia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności – HIV w czasie wszczepiania kości allogennej nieliofilizowanej (niepoddanej procesom głębokiego mrożenia i suszenia) [12].

## Preparaty alloplastyczne (syntetyczne)

Stosowanie tych preparatów nie grozi przeniesieniem żadnych chorób zakaźnych, wirusowych lub prionów. Są one wytwarzane syntetycznie lub pochodzą z naturalnych źródeł organicznych (koralce, algi) i nieorganicznych (hydroksyapatyt, fosforany trójwapienne w formie minerałów, składniki szkła bioaktywnego).

Jednym z najstarszych preparatów alloplastycznych używanych do uzupełniania ubytków kostnych jest siarczan wapnia – gips ( $\text{CaSO}_4$ ). Od XVII w. stosuje się go zewnętrznie, a pierwsze jego użycie jako preparatu kośćcozastępczego opisał w 1892 r. Dressman [13]. Zastosowanie tego prepa-

ratu zapewnia dobrą biokompatybilność i szybką resorbowalność (30–60 dni). Jego całkowita resorpcja może jednak nastąpić zbyt szybko, zanim nastąpi uformowanie się i przebudowa nowej, prawidłowej struktury kostnej. Ograniczyło to zainteresowanie siarczanem wapnia na wiele lat. Badania prowadzone w ostatnim czasie zmieniły jednak stan rzeczy. Udowodniono, że sprawdza się on jako nośnik leków, może stanowić skuteczną błonę zaporową oraz być dodatkiem do innych substytutów kości [14].

Wśród kośćcozastępczych preparatów alloplastycznych największe znaczenie mają obecnie sole fosforanów wapnia. Ze względu na odmienne właściwości fizyczne i różnice w procesach wytwarzania można je podzielić na: ceramiki (bioceramiki) – najczęściej używane, powstałe podczas spiekania, czyli w czasie procesu wielokrotnego rozgrzewania i schładzania materiału, aż do uzyskania twardych, zbitych bloków oraz cementy – wytwarzane w postaci proszków, past, które twardnieją dopiero w miejscu podania [15]. Bioceramiki są twarde i odporne na ścieranie, lecz stosunkowo kruche.

Pod względem chemicznym do grupy związków soli wapnia znajdujących zastosowanie kliniczne zalicza się przede wszystkim związki hydroksyapatytu oraz fosforanu  $\beta$ -trójwapienia.

Hydroksyapatyt jest głównym związkiem mineralnym występującym w prawidłowej kości ludzkiej. Jest materiałem biologicznie aktywnym i ma największą biotolerancję. Występuje samodzielnie lub jako mieszanka z innymi związkami. Preparaty wytwarzane z hydroksyapatytu są pozyskiwane na drodze syntetycznej (Osteograf D<sup>®</sup>, HA Biocer<sup>®</sup> – polski wyrób produkowany przez Akademię Górniczo-Hutniczą w Krakowie) lub naturalnej z koralowców morskich (Interpore<sup>®</sup>), ale później poddawane obróbce. Egzoszkielety tylko dwóch rodzajów tych organizmów cechują się odpowiednią porowatością i spójnością porównywalną z kością. Ogrzewany do temperatury ok. 700°C szkielec jest pozbawiany elementów białkowych, a następnie granulowany. Naturalna porowatość i szorstkość preparatu pozwala na migrację komórek do wewnątrz i waskularyzację przeszczepu [16]. Pod względem właściwości fizycznych wyróżnia się dwie postacie hydroksyapatytu: zbitą i porowatą, przypominającą strukturę kości gąbczastej. Postać zbita zapewnia odbudowę jedynie wokół cząstek preparatu i nie resorbuje się, postać porowata umożliwi natomiast nowotworzenie kości wewnątrz wszczepu.

Ze względu na kruchość bioceramiki hydroksyapatytu, nie jest możliwe stosowanie go w czystej postaci w miejscach narażonych na duże naprężenia. Wytwarzane są jednak produkty łączące cechy

doskonałej biotolerancji hydroksyapatytu i wytrzymałości metalu. Są to tzw. materiały kompozytowe. Formowane są przez nanoszenie hydroksyapatytu np. metodą napyłania plazmowego na ukształtowane wcześniej implanty metalowe lub jako proszek metalowo-ceramiczny, w którym zmieszany z granulcami metalu zmielony hydroksyapatyt zostaje sprasowany, a następnie spieczony i ostatecznie ukształtowany [17].

Hydroksyapatyt jest także dostępny jako mieszanka z innymi związkami, najczęściej z fosforanami  $\beta$ -trójwapnia jako tzw. dwufazowe fosforany wapnia (HT Biocer<sup>®</sup>, Straumann Bone Ceramic<sup>®</sup>).

Fosforan trójwapnia ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) jest materiałem bioceramicznym, który w porównaniu do hydroksyapatytu wykazuje większą rozpuszczalność chemiczną. Jako preparat kościozastępczy jest znany już od 1920 r., po publikacji Albeego i Morrisona [18]. Czysty fazowo  $\beta$ -fosforan trójwapniowy (TCP<sup>®</sup> – produkcja AGH Kraków, Cerasorb<sup>®</sup>) ulega szybkiej resorpcji, a w miejscu jego wszczepienia powstaje prawidłowa kość na drodze osteokondukcji. Niestety, objętość nowo utworzonej kości jest zawsze mniejsza niż wprowadzonego początkowo materiału, dlatego też znajduje głównie zastosowanie jako dodatek do innych, mniej resorbowlanych preparatów [19].

Biologicznie aktywne szkła (Perioglass<sup>®</sup>) są twardymi, nieelastycznymi materiałami składającymi się z 4 składników: krzemianów (główny komponent), tlenku sodu, tlenku wapnia i fosforu [20]. Ich właściwości łączenia się z kością zależą od procentowej zawartości krzemu i są największe przy wartościach 45–52%  $\text{SiO}_2$ . W chwili kontaktu z płynami ustrojowymi na powierzchniowej warstwie żelowej, bogatej w silikon, w czasie wieloetapowego procesu dochodzi do wytworzenia warstwy hydroksyapatytu, stanowiącego połączenie wszczepu z kością. Związki z tej grupy mają właściwości osteoindukcyjne i osteokondukcyjne, wykazują większą wytrzymałość mechaniczną w porównaniu do fosforanów wapnia.

Odmianą bioszkle w połączeniu z preparatami ceramicznymi jest prezentująca właściwości obu grup bioaktywna szkło–ceramika. W porównaniu do kości gąbczastej jej odporność na złamanie jest jednak nadal mała.

Nowe związki kompozytowe składające się z połączenia bioszkieł z polimerami polisulfonu mają większą elastyczność i najbardziej przypominają kość gąbczastą [21].

Wśród nowoczesnych preparatów syntetycznych największe nadzieje wiąże się z polimerami. Zastosowanie dla potrzeb regeneracji tkanki kostnej znalazły: polilaktyd, poliglikolid, polisulfon, polikaprolaktam i ich kopolimery. Nie ulegają korozji w środowisku biologicznym, są wytrzymałe

i lekkie [22]. Dostępne preparaty mają różnorodny skład, właściwości, formę (włókna, folie itp.) i kształty, są łatwe w obróbce, przepuszczają promienie rentgenowskie. Od lat są stosowane w medycynie jako nici chirurgiczne, sztuczne zastawki serca, balony i stenty naczyniowe, membrany do hemodializ oraz kleje kostne.

Jako materiały kościozastępcze polimery znalazły zastosowanie przede wszystkim w chirurgii szczękowo-twarzowej przy rekonstrukcji żuchwy, szczęki, podbródka. Ze względu na zbyt dużą elastyczność i małą wytrzymałość nie nadają się do uzupełniania kości przenoszącej duże obciążenia. Rozwiązaniem mogą być wspomniane wyżej materiały kompozytowe, w których polimery są łączone z bioszkłami lub solami fosforanów wapnia. Polimery w zależności od składu mogą być całkowicie, częściowo lub niebioresorbowalne. Największą ich wadą jest stopniowa utrata wyjściowych właściwości, postępująca w miarę upływu czasu. Procesy te, nazywane starzeniem polimerów, prowadzą do zmniejszenia elastyczności. Materiały stają się kruche, pękają, zmniejsza się ich wytrzymałość mechaniczna [23]. W przyszłości jest planowane użycie polimerów jako samodzielnych substytutów kości oraz zastosowanie ich jako dodatku do przeszczepów autologicznych i allogennych.

Tlenek aluminium ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) jest używany jako jeden ze składników bioaktywnych szkieł, ale może być także stosowany jako samodzielny materiał kościozastępczy. Ceramiki oparte na tlenku aluminium są bardzo twarde i sztywne, znalazły zastosowanie przede wszystkim jako implanty oczodołu i ucha środkowego [19].

Inne, nowoczesne preparaty wykorzystywane już w periodontologii jako substytuty kości to: granulki tytanowe (Natix<sup>®</sup>, Natix Whitesilikon<sup>®</sup>), szkło wodne, tlenek cyrkonu i porowata ceramika korundowa [24].

Jednym z najbardziej niekonwencjonalnych badań ostatnich lat w dziedzinie syntetycznych preparatów kościozastępczych jest przeprowadzony we Włoszech pod kierownictwem A. Tampieri eksperyment polegający na przetworzeniu fragmentów drzewa ratanowego w strukturę podobną do kości ludzkiej. Poddawane wysokiemu ciśnieniu i wysokiej temperaturze drewno przechodzi kilkanaście etapów technologicznych, których wynikiem jest wysoce zorganizowane rusztowanie hydroksyapatytowe [25].

## Preparaty ksenogenne

Pierwsze odnotowane zastosowanie preparatu ksenogenego, czyli obcogatunkowego, opisano w 1682 r. Polegało na uzupełnieniu ubytku kości



czaszki rosyjskiego żołnierza fragmentem pobranym z czaszki psa [26]. W ciągu ostatnich dwóch stuleci próbowano wykorzystywać również ksenografty pochodzące od: psów, małą, królików, świń, cieląt, owiec, gęsi, orłów [27].

Obecnie najczęściej stosuje się preparaty z kości zbitej lub gąbczastej pochodzenia bydłowego (Bio-Oss<sup>®</sup>, Osteovit<sup>®</sup>, Cerabone<sup>®</sup>, Osteograf N<sup>®</sup>). Wyróżniamy wśród nich dwie główne grupy: kość odbiałczoną oraz kość zdemineralizowaną.

Odbiałczona, nieorganiczna matryca hydroksyapatytowa zwana DBB (*Deproteinized Bovine Bone*) stanowi tylko rusztowanie o strukturze bardzo zbliżonej do kości ludzkiej.

W czasie wytwarzania DBB wstępny materiał zanurza się na wiele godzin w mocno zasadowych łaźniach, następnie poddaje działaniu wysokiej temperatury i na koniec napromieniowuje. W zależności od użytej w procesie produkcyjnym temperatury, DBB dzieli się na: niespiekane (Bio-Oss<sup>®</sup>) oraz spiekane (Cerabone<sup>®</sup>, Osteograf N<sup>®</sup>). Spiekanie w temperaturach powyżej 1000°C niekorzystnie wpływa na porowatą strukturę preparatu i powoduje utrudnioną resorpcję preparatu z miejsca biorczego.

W porównaniu do materiałów syntetycznych, DBB charakteryzuje się mniejszą liczbą grup hydroksylowych i większą liczbą jonów węglowych. Proces deproteinizacji zmniejsza immunogenność preparatu oraz potencjalne ryzyko przeniesienia chorób odzwierzęcych. Niestety, to działanie powoduje również usunięcie białek BMP, co skutkuje brakiem potencjału osteoindukcyjnego wszystkich preparatów z tej grupy. Zachowują więc tylko funkcje osteokondukcyjne. Tak opracowana kość traci również swoją odporność na złamania, dlatego też nie jest stosowana w miejscach narażonych na zwiększone obciążenia.

DBB są dostępne w formie granulek lub bloków. Jak wykazało wiele badań, zastosowanie odbiałczonej kości bydłowej powoduje wzrost gęstości w miejscu jej wprowadzenia, w tych przypadkach resorpcja jest powolna i częściowa, co powoduje pozostawanie w kości ciał obcych [28]. Ze względu na opisane właściwości DBB jest przede wszystkim stosowana jako dodatek do kości autogennej, łącznie z błonami biologicznymi z użyciem lub bez czynników wzrostu.

Drugim rodzajem preparatu pozyskiwanego z kości bydłowej jest zdemineralizowana macierz kolagenowa – DBBM (*Demineralized Bovine Bone Matrix*) (Osteovit<sup>®</sup>). Proces jego wytwarzania jest podobny do stosowanego w przypadku allogenicznego DBM. Już w 1983 r. udowodniono, iż preparat ma właściwości osteoindukcyjne dzięki obecności białek z rodziny BMP, homologicznych dla różnych gatunków ssaków [29].

Kolagenowe rusztowanie implantowane w formie bloczków lub proszku ma pH zbliżone do neutralnego. Wspomaga to odbudowę kości w pierwszym tygodniu. Po wprowadzeniu preparatu obniża miejscowo pH, co ułatwia degenerację uszkodzonego fragmentu kości i przyspiesza późniejsze procesy odbudowy. Struktura i porowatość preparatu jest prawie identyczna z ludzkim, zapobiega to powstawaniu mikrozłamań między wszczepem a kością po ukończonym procesie regeneracji [30, 31].

W związku z tym, że materiały pochodzenia zwierzęcego są często podobne pod względem budowy i właściwości do ludzkiej kości, naukowcy w poszukiwaniu idealnego substytutu testują kolejne, coraz bardziej wyszukane preparaty ksenogenne. W 2005 r. badano nawet w tym celu szkielet mątwy. Wstępne wyniki pozwalają stwierdzić, że ma on wystarczające właściwości osteokondukcyjne, jest łatwy do pozyskania, lecz konieczne są dalsze badania i doświadczenia technologiczne pod kątem poprawy właściwości biomechanicznych [32].

## Sterowana regeneracja kości

Aby zapobiec wrastaniu komórek nabłonka w odbudowującą się tkankę kostną, wszczepy kośćcozastępcze pokrywa się membranami kolagenowymi (Bio-Gide<sup>®</sup>, BEGO Collagen Membrane<sup>®</sup>) i dodaje czynniki wzrostu. Wykorzystywane są one również z przeszczepami kości własnej. Jednoczesne zastosowanie tych preparatów praktykuje się w periodontologii i określa jako sterowaną regenerację kości – GBR (*Guided Bone Regeneration*).

Wyniki badań z użyciem błon nie są jednak jednoznaczne. Z jednej strony są dostępne analizy wskazujące na korzystny wpływ błon zaporowych [33]. Z drugiej strony niektóre badania nie wykazują znaczących różnic ilościowych w procesie odbudowy kości z wykorzystaniem GBR, a jedynie zwiększoną gęstość nowo powstałej tkanki [34].

Zastosowanie przy wszczepianiu kości autogennej oraz preparatów kośćcozastępczych znalazła również wyizolowana z krwi własnej pacjenta masa płytkowa – PRP (*Platelet Rich Plasma*). Na drodze tromboferezy izoluje się, a następnie zagęszcza płytki. Taki bogaty w cytokiny preparat dodany do materiałów używanych w sterowanej regeneracji tkanek pobudza podziały komórkowe i prowadzi do przyspieszenia przebudowy tkanki kostnej [4, 35].

Jedynie kość autogenna ma właściwości osteogenne i tylko niektóre preparaty mają funkcje osteoindukcyjne. Zdecydowana większość stosowanych dziś substytutów (allogeniczna FDBA, prawie wszystkie preparaty syntetyczne, kseno-

genna DBB) to wyłącznie osteokondukcyjne rusztowania. W celu przyspieszenia przebudowy kości wraz z preparatami kośćcozastępczymi stosuje się czynniki wzrostu. Białka morfogenetyczne kości – BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*) wywołują przekształcanie się komórek mezenchymy do osteoblastów. Po zidentyfikowaniu struktury molekularnej tych białek możliwe stało się ich wykorzystanie u ludzi. Zastosowanie przy wszczepianiu preparatów kośćcozastępczych znalazły już dwa spośród około 20 zidentyfikowanych czynników BMP – BMP-2 i BMP-7 [36, 37].

Przeprowadzone badania na zwierzętach wykazują, iż także białka z rodziny transformujących czynników wzrostu TGF (*Transforming Growth Factor*) są ściśle związane z procesami tworzenia tkanki kostnej [38]. Białka te kontrolują ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego – VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) wydzielanego przez osteoblasty, co wydaje się być kluczowe w inicjacji i kontroli angiogenezy nowotworzonej tkanki kostnej [39]. Niewystarczająca liczba badań nie pozwala na jednoznaczną ocenę przydatności klinicznej tego i innych czynników

w połączeniu z nowoczesnymi preparatami kośćcozastępczymi.

## Podsumowanie

Mimo szerokiej gamy dostępnych preparatów kośćcozastępczych najszerzej stosowaną metodą jest nadal przeszczep kości autogenicznej. Coraz częściej jednak wykorzystuje się biomateriały zarówno jako dodatek, jak i jedyny substytut. Na polskim rynku są dostępne produkty ze wszystkich grup substytutów kości – allogennych, alloplastycznych i ksenogennych. Przy wyborze preparatu należy się kierować właściwościami biomechanicznymi, które są wymagane dla konkretnej rekonstrukcji kostnej. Wydaje się, że przyszłością będzie stosowanie komórek macierzystych ze szpiku kostnego pacjenta z ich hodowlą w kierunku osteoblastów na specjalnym, resorbowalnym rusztowaniu polimerowym, nasączonym wieloma czynnikami wzrostu, które razem zapewnią idealny kształt przyszłego wszczepu.

## Piśmiennictwo

- [1] VAN HEEST A., SWIONTKOWSKI M.: Bone-graft substitutes. *Lancet* 1999, 353, 28–29.
- [2] HING K.A.: Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering? *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 2004, 362, 2821–2850.
- [3] BANWART J.C., ASHER M.A., HASSANEIN R.S.: Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20, 1055–1060.
- [4] MAJEWSKI S., MAJEWSKI P.: Biologiczne mechanizmy przebudowy struktur kostnych i gojenia tkanek miękkich jamy ustnej po zabiegach implantacyjnych. *Por. Stomatol.* 2009, 9, 230–235.
- [5] BARRÈRE F., VAN BLITTERSWIJK C.A., DE GROOT K.: Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int. J. Nanomed.* 2006, 1, 317–332.
- [6] SODEK J., CHEIFETZ S.: Molecular regulation of osteogenesis. In: *Bone Engineering*. Eds. Davies J. Toronto 2001, 31–43.
- [7] KAMIŃSKI A., ZASACKA M., WANYURA H.: Demineralizowana macierz kostna – przygotowanie i zastosowanie w leczeniu stomatologicznym. *Czas. Stomatol.* 2007, 50, 601–610.
- [8] NIEDZWIECKI T., KURYSZKO J.J.: *Biologia kości*. PWN, Warszawa 2007, 38–55.
- [9] RUMMELHART J.M., MELLONIG J.T., GRAY J.L., TOWLE H.J.: A comparison of freeze-dried bone allograft and demineralized freeze-dried bone allograft in human periodontalosseous defects. *J. Periodontol.* 1989, 60, 655–663.
- [10] PIĘTKA T., KRZYMAŃSKI G., DOMAŃSKI W., PRZYBYŚ J.: Przeszczepy allogennej kości mrożonej i autogennej szpiku w leczeniu rozległych ubytków kości szczęk. *Czas. Stomatol.* 2007, 60, 312–320.
- [11] ZHANG M., POWERS R.M., WOLFINBARGER L.: Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J. Periodontol.* 1997, 68, 1085–1096.
- [12] CDC. Epidemiologic notes and reports transmission of HIV through bone transplantation: Case report and public health recommendations. *MMWR*. 1988, 37, 597–599.
- [13] DRESSMANN H.: Über Knochenplombierung bei Hohlenformigen Defekten des Knochens. *Beitr. Klin. Chir.* 1892, 9, 804–810.
- [14] STROCCHI R., PECORA G., PIATELLI A.: Bone regeneration with calcium sulfate: evidence for increased angiogenesis in rabbits. *J. Oral Implantol.* 2002, 28, 273–278.
- [15] VAN DER STOK J., VAN LIESHOUT E., EL-MASSOUDI Y., VAN KRALINGEN G.H., PATKA P.: Bone substitutes in the Netherlands – A systematic literature review.. 2011, 7, 739–750.
- [16] PARIKH S.N.: Bone graft substitutes: past, present, future. *J. Postgrad. Med.* 2002, 48, 142.
- [17] SZEWCZYK-NYKIEL A., KAZIOR J., NYKIEL M.: Charakterystyka biomateriałów kompozytowych typu AISI 316L – Hydroksyapatyt. *Technical Transactions, Mechanics* 2009, 106, 39–44.
- [18] ALBEE F.H., MORRISON H.F.: Studies in bone growth, triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann. Surg.* 1920, 71, 32.
- [19] MOORE W.R., GRAVES S.E., BAIN G.I.: Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J. Surg.* 2001, 71, 354–361.

- [20] GIANNOUDIS P.V., DINOPOULOS H., TSIRIDIS E.: Bone substitutes: an update. *Injury* 2005, 36, 20.
- [21] VALIMAKI V.V., ARO H.T.: Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scand. J. Surg.* 2006, 95, 95–102.
- [22] CHŁOPEK J.: Kompozyty w medycynie. *Kompozyty* 2001, 1, 50–541.
- [23] ROSÓŁ P.: Określenie trwałości implantów z kompozytów polimerowych. Praca doktorska. AGH, Kraków 2006.
- [24] PUCHAŁA P., KUCHARSKI G., JAREMCZUK B., MONKOS-JAREMCZUK E.: Przegląd biomateriałów na podstawie piśmiennictwa. *TPS* 2008, 10, 5, 28–36.
- [25] TAMPIERI A., SPRIO S., RUFFINI A., CELOTTI G., LESCI I.G., ROVERI N.: From wood to bone: multi-step process to convert wood hierarchical structures into biomimetic hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. *J. Mat. Chem.* 2009, 19, 4973–4980.
- [26] MEEKEREN J.J.: *Observationes medico-chirurgicae*. Ex Officina Henrici & Vidnare Theodori, Amsterdam 1682.
- [27] STAVROPOULOS A.: Deproteinized Bovine Bone Xenograft. In: *Orthopedic biology and medicine: Musculoskeletal tissue regeneration*. Ed. Pietrzak W.S. Humana Press 2008.
- [28] HAMMERLE C.H., CHIANTELLA G.C., KARRING T., LANG N.P.: The effect of a deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration around titanium dental implants. *Clin. Oral Implants Res.* 1998, 9, 151–161.
- [29] SAMPATH T.K., REDDI A.H.: Homology of bone-inductive proteins from human, monkey, bovine and rat extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983, 80, 6591–6595.
- [30] LEITE F., RAMALHO L.: Bone regeneration after demineralized bone matrix and castor oil (*Ricinus Communis*) polyurethane implantation. *J. Appl. Oral Sci.* 2008, 16, 122–126.
- [31] BIGHAM A.S., DEGHANI S.N., SHAFIEI Z., TORABI NEZHAD S.: Xenogenic demineralized bone matrix and fresh autogenous cortical bone effects on experimental bone healing: radiological, histopathological and biomechanical evaluation. *J. Orthop. Traumatol.* 2008, 9, 73–80.
- [32] OKUMUS Z., YILDIRIM O.: The cuttlefish backbone: A new bone xenograft material? *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2005, 29, 1177–1184.
- [33] REYNOLDS M.A., AICHELMANN-REIDY M.E., BRANCH-MAYS G.L., GUNSOLLEY J.C.: The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Ann. Periodontol.* 2003, 8, 227–265.
- [34] MARDAS N., KOSTOPOULOS L., STAVROPOULOS A., KARRING T.: Osteogenesis by guided tissue regeneration and demineralized bone matrix. *J. Clin. Periodontol.* 2003, 30, 176–183.
- [35] WILTFANG J., KLOSS F. R., KESSLER P., NKENKE E., SCHULTZE-MOSGAU S., ZIMMERMANN R., SCHLEGEL K.A.: Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin. Oral Implants Res.* 2004, 15, 187–193.
- [36] SZPALSKI M., GUNZBURG R.: Recombinant human bone morphogenetic protein 2: a novel osteoinductive alternative to autogenous bone graft? *Acta Orthop. Belg.* 2005, 71, 133–148.
- [37] GAUTSCHI O.P., FREY S.P., ZELLWEGER R.: Bone morphogenetic proteins in clinical applications. *ANZ J. Surg.* 2007, 77, 626–631.
- [38] RIPAMONTI U., RAMOSHEBI L.N., TEARE J., RENTON L., FERRETTI C.: The induction of endochondral bone formation by transforming growth factor-beta(3): experimental studies in the non-human primate *Papio ursinus*. *J. Cell Mol. Med.* 2008, 12, 1029–1048.
- [39] SAADEH P.B., MEHRARA B.J., STEINBRECH D.S., DUDZIAK M.E., GREENWALD J.A., LUCHS J.S., SPECTOR J.A., UENO H., GITTES G.K., LONGAKER M.T.: Transforming growth factor-beta1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor by osteoblasts. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, 628–637.

### Adres do korespondencji:

Maciej Koźlik  
Oddział i Klinika Chirurgii Plastycznej  
SCM Polanica Zdrój  
ul. Jana Pawła II 2  
57-320 Polanica Zdrój  
tel.: +48 696 026 312  
e-mail: maciej.kozlik@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.10.2011 r.

Po recenzji: 28.10.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 30.10.2011 r.

Received: 10.10.2011

Revised: 28.10.2011

Accepted: 30.10.2011