

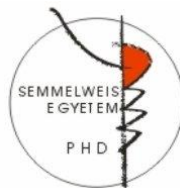
Sertés eredetű xenograft vizsgálata alveolus prezervációban: Prospektív klinikai, szövettani és microCT vizsgálat

Doktori tézisek

Kivovics Márton

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó György, DSc., professor emeritus
Dr. Dóri Ferenc, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Nagy Katalin, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Márton Krisztina, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Fazekas Árpád DSc., professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Ádám, Ph.D., professor emeritus
Dr. Tóth Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2017

1. Bevezetés

A processus alveolaris csontállományát fenntartó inger az a rágóerőből adódó fiziológias, funkcionális terhelés, melyet a fogak a parodontális ligamentumok által húzóerőként közvetítenek a csontra. A fogeltávolítást követően funkcionális terhelés hiányában megkezdődik az alveolusok atrophijája.

Az extractiós sebek zavartalan gyógyulása során a processus alveolaris csontvolumene mind horizontális, mind vertikális dimenzióban csökken. Ha a rehabilitációt implantátumokon elhorgonyzott vagy azokon megtámasztott fogpótlással tervezzük, az alveolusok atrophijája az implantátumok beültetéséhez elégtelen csontkínálathoz, a korona gyökér arány megváltozásához, az implantátumok protetikai szempontból nem megfelelő vagy kompromisszumos helyzetéhez és esztétikai problémákhoz vezethet.

Az irodalomban az alveolus prezerváció számos technikájának leírását megtaláljuk.

Számos bioanyag használható alveolus prezerváció céljából. Jó eredmények érhetők el irányított csontregenerációval (GBR Guided Bone Regeneration) és lebenyképzés nélküli technikákkal. GBR technika alkalmazásakor használhatunk felszívódó és nem felszívódó membránokat csontpótló anyaggal, mint fillerrel, vagy anélkül.

Az irodalmi áttekintések az alveolus prezerváció eredményességéről számolnak be. Az irodalomban fellelhető vizsgálatok és áttekintések egyetértenek abban, hogy bár kismértékű horizontális és vertikális dimenziócsökkenés elkerülhetetlen a fogeltávolítást követően, ezen technikák alkalmazása azt minimalizálni képes.

Nem áll rendelkezésünkre olyan műtéti módszer vagy anyag, mely a buccális csontfal remodellingjét megakadályozhatná.

GBR technika alkalmazása felszívódó vagy nem felszívódó membránok és szemcsés csontpótló anyagok kombinációjával hatékonyan megőrzi a fogmedernyúlvány vastagságát implantáció előtt, de filler jelenléte az alveolusban hátráltathatja annak természetes gyógyulását.

2. Célkitűzések

Prospektív klinikai vizsgálatunk célja a sertés eredetű xenograft szövetintegrációjának vizsgálata alveolus prezervációban, szövettani és microCT vizsgálati módszerekkel.

Célunk volt választ kapni a következő kérdésekre:

1. Megfigyelhető-e a csontpótló anyag integrációjakor nem kívánatos gyulladáshoz vagy idegentest reakció?
2. A csontpótló anyag kötőszövetesen vagy csontosan integrálódik a prezervált alveolusokban?
3. Homogén-e a prezervált alveolus szöveti felépítése?
4. A prezervált alveolusokon belül eltér-e a csontpótló anyag szemcséinek és az újonnan képződött csont szerkezete?
5. Eltér-e a csontpótlott és nem csontpótlott alveolusok csontszerkezete?
6. Eltér-e a prezervált alveolusokban az újonnan képződött csont és a nem csontpótlott alveolusok csontszerkezete?

3. Módszerek

3.1. Beteganyag

Vizsgálatunkba olyan felnőtt betegeket válogattunk be, akik átestek szájhygiénés előkészítésen és akiknek implantációs pótlást terveztünk.

A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében olyan általános szervrendszeri betegség volt, mely a sebészeti beavatkozásokat kontraindikálta volna, azokat, akik a rendszeres kontrollvizsgálatokon nem jelentek meg, a dohányosokat és terheseket.

A vizsgálatban résztvevő betegeket írásban és szóban is megfelelően tájékoztattuk a rájuk váró kezelésekről és a betegek beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez. A vizsgálatot a Helsinkii Deklarációban leírtaknak megfelelően végeztük. A kutatást az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal (EEKH) engedélyezte az Egészségügyi Tudományos Tanács és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) állásfoglalása alapján. A vizsgálat ügyszáma: 39993/2013/OTIG.

A betegeket csoportokba soroltuk. A tesztcsoportba (I. csoport) 9 beteget válogattunk be. A fogeltávolítás után azt tapasztaltuk, hogy ezek az alveolusok három csontos falúak. Az I. csoport alveolusai esetén az alveolus azonnali irányított csontregenerációját végeztük abból a célból, hogy megőrizzük a fogmedernyúlvány dimenzióit implantáció céljából.

A II. csoport pozitív kontrollként szolgált; 8 betegből állt. Olyan betegeket válogattunk be ebbe a csoportba, akiknek az alveolusai vastag megtartott buccális csontfallal rendelkeztek és

előreláthatólag alveolus prezerváció nélkül is megfelelő vastag és széles gerinc áll majd rendelkezésre implantátumok beültetése céljából. A II. csoport alveolusai négyfalú konfigurációt mutattak, alveolus prezervációt nem végeztünk; az extractiós sebeket természetes úton hagytuk gyógyulni.

A III. csoport negatív kontrollként szolgált; 9 betegből állt. A fogeltávolítás után ezek az alveolusok is háromfalúak voltak akár a tesztcsoport alveolusai. A III. csoport alveolusai esetében alveolus prezervációt nem végeztünk, a fogeltávolítás lebenyes feltárásban történt és a sebet a lebeny mobilizálásával per primam zártuk.

3.2. Sebészi beavatkozások

A betegek a sebészeti beavatkozások előtt 0,2%-os klórhexidin-glukonát tartalmú oldattal 1 percig öblögettek. Helyi érzéstelenítésben atraumatikus fogeltávolítást végeztünk és az alveolusokat alaposan excochleáltuk.

Az alveolusok morphológiáját intraoperatívén értékeltük és a betegeket besoroltuk a csoportokba. Az I. és III. csoport alveolusainál intrasulculáris metszések és segédmetszések segítségével teljes vastagságú lebenyt képeztünk. Az I. csoport alveolusainál az extractiós sebet sertés eredetű xenografttal töltöttük fel (Gen-Os; OsteoBiol, TecnoSS Dental, Torino, Olaszország) és sertés eredetű kollagénmembránt használtunk barriermembránként (Evolution; OsteoBiol, TecnoSS Dental, Torino, Olaszország). Az I. és III. csoport alveolusai esetén a lebenyt mobilizáltuk, hogy feszülésmentes zárást érjünk el. A sebet per primam zártuk egyszerű csomós öltésekkel.

7-10 nap múlva a varratokat eltávolítottuk. A II. csoport alveolusai esetén lebenyképzés nem történt és az extractiós sebeket természetes úton hagytuk gyógyulni.

A betegeknek antibiotikumot (amoxicillin-klavulánsav 2x1g 5 napig, vagy penicillin allergia esetén clindamycin 4x300mg 4 napig), nem szteroid gyulladáscsökkentőt (diclofenac 3x50mg 3 napig), és klórhexidin glukonát tartalmú szájöblítőt (napi kétszer 21 napig) rendeltünk.

6 hónapos gyógyulási időt követően a betegeket klinikai vizsgálatnak vetettük alá és helyi érzéstelenítésben újra feltártuk a gyógyuló alveolusokat. A gyógyuló extractiós sebek területéről csontbiopsziás mintát vettünk trepánfűrő segítségével, melynek külső átmérője 3,5mm, belső átmérője 2,5mm (330 205 486 001 025; Hager & Meisinger GmbH, Neuss, Németország). Az alveolusok területére legalább 4mm átmérőjű titán csavarimplantátumokat ültettünk be. 3 hónapos gyógyulási idő múlva végleges fogpótlásokat készítettünk az implantátumokra, és a betegeket 6 havonta kontroll céljából visszarendeltük. A csontbiopsziás mintákat a trepánfűrőből úgy távolítottuk el, hogy megőrizzük a minták anatómiai orientációját és 4% formaldehid oldatban, fiziológias sóoldat alapú 0,1M koncentrációjú foszfátpufferben (pH=7,3) tároltuk 4°C-os hőmérsékleten.

3.3. Szövetteni vizsgálat

A csontbiopsziás mintákat 10%-os pufferelt formaldehid oldatban fixáltuk. Dehidrációt és decalcinálást követően a mintát paraffinba beágyasztuk és 6µm-es metszeteket készítettünk (Diatome, Biel, Switzerland). A metszetek rutin haematoxylin– eosin festést kaptak. A metszeteket fénymikroszkóp alatt 40-400-szoros nagyításban értékeltük.

3.4. MicroCT vizsgálat

A csontbiopsziás mintákat microCT szkennel segítségével vizsgáltuk (SkyScan 1172 X-ray microtomograph, Bruker,

Kontich, Belgium). A csőfeszültség 70kV, az intenzitás 124 μ A volt. A minták szkennelését 4%-os puffertelt formaldehid oldatban végeztük. A felbontás 5,90 μ m volt. 0,5 mm vastag alumínium szűrőt használtunk zajcsökkentés céljából. A gyűrű műtermék korrekció 10, a beam hardening 61% volt. A szkennelés átlagos hossza 25 percig tartott. A szkennelést követően a háromdimenziós mikrostrukturális adatok rekonstrukciója a SkyScan NRecon szoftver segítségével történt. A rekonstrukció szeletenként 1,59s-ig tartott.

Küszöbértékek megválasztásával szegmentáltuk a képeket abból a célból, hogy el tudjuk különíteni az újonnan képződött csontot a csontpótló anyag szemcséitől, és az újonnan képződött csontot a kötőszövetől. A kötőszövet, csont és csontpótlóanyag szemcsékre vonatkozó küszöbértékeket a csontpótló anyag szemcséinek és a csont trabekuláinak jellegzetes megjelenése alapján, illetve a különböző struktúrák hisztogrammon megfigyelhető intenzitása alapján határoztuk meg.

3.5. Statisztikai analízis

Összehasonlítottuk

(a) az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területek mintáin belül a csontpótló anyag szemcséinek és az újonnan képzett csont microarchitektúrás paramétereit,

(b) az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területek mintáinak, a II. csoport természetes úton gyógyuló alveolusaiból származó mintáinak és a III. csoport lebennyel zárt extractiós sebeiből gyűjtött mintáinak microarchitektúrás paramétereit,

(c) az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területek mintáin belül az újonnan képzett csont, a II. csoport természetes úton gyógyuló alveolusaiból származó mintáinak és a III. csoport

lebennyel zárt extractiók sebeiből gyűjtött mintáinak microarchitektúrák paramétereit.

Az eredmények statisztikai elemzését tapasztalt biostatistikussal konzultációban a Statistica 12 szoftverrel (StatSoft, Budapest, Magyarország) végeztük. A Levene-féle teszttel értékeltük a varianciák homogenitását és határoztuk meg, hogy az adott micromorphometrikus paraméter esetén parametrikus vagy nem parametrikus statisztikai eljárást alkalmazzunk-e. Amennyiben két csoport adatait hasonlítottuk össze (az (a) esetben) paraméteres próbaként varianciaanalízist (ANOVA), nem paraméteres próbaként Mann-Whitney-féle U-próbát végeztünk. Amennyiben három csoport adatait hasonlítottuk össze (a (b) és (c) esetekben) paraméteres próbaként varianciaanalízist (Oneway ANOVA) és Bonferoni-tesztet, nem paraméteres próbaként Kruskal-Wallis tesztet alkalmazzunk. $P \leq 0,05$ értékek esetén tekintettük szignifikánsnak az összefüggéseket.

4. Eredmények

A vizsgálatba összesen 26 beteget válogattunk be.

Az I. csoportban (tesztcsoport) 9 beteg (5 férfi és 4 nő) 12 prezervált alveolusából 12 csontbiopsziás mintát gyűjtöttünk és 12 implantátumot ültettünk be. A betegeket 6 havonta kontroll céljából visszarendeltük és klinikai, valamint radiológiai vizsgálatnak vetettük alá őket. A 2 éves utánkövetés alatt a tesztcsoportban 1 implantátumot veszítettünk el az osseointegráció hiánya miatt.

A II. csoportban, mely pozitív kontrollnak szolgált 8 beteg (5 férfi és 3 nő) 12 természetes úton gyógyuló extractiós sebéből 12 csontbiopsziás mintát vettünk és 12 implantátumot ültettük be. A 2 éves utánkövetés alatt nem vesztettünk el implantátumot.

A III. csoportban, mely negatív kontrollnak szolgált 9 beteg (6 férfi és 3 nő) 12 lebennyel per primam zárt gyógyult alveolusából 12 csontbiopsziás mintát vettünk és 12 implantátumot ültettük be. A 2 éves utánkövetés alatt nem vesztettünk el implantátumot.

4.1. A szövettani vizsgálat eredményei

A csontbiopsziás mintavétel során ügyeltünk a minta anatómiai orientációjának megőrzésére. Az I. csoport (tesztcsoport) mintáinak szövettani vizsgálatának eredményei szerint a 12 csontbiopsziás mintából 8 mintában a csontpótló anyag szemcséit újonnan képződött csont vette körül. Ezekben a mintákban az apicális és centrális részekben primer, fonatos csontszövet és a csontpótló anyag szemcséivel közvetlen kapcsolatban lévő lamelláris csontból álló trabekulák voltak megfigyelhetők velőürökkel. A minták coronális részében a csontpótló anyag szemcséit nagyrészt kollagén rostokban és erekben gazdag kötőszövet vette körül gyulladással járó reakció jelei nélkül.

A 12 mintából 4 esetében a csontbiopsziás minták szövettani vizsgálata azt mutatta, hogy a csontpótló anyag szemcséit érett granulációs szövet vette körül, tehát a xenograft szemcsék kötőszövetesen encapsulálódtak újonnan képződött csont jelei nélkül; gyulladással vagy idegentest reakció nem volt megfigyelhető.

Mind a II., mind a III. csoport gyógyult extractiós sebeiből vett csontbiopsziás mintákban egészséges csontos gyógyulás volt megfigyelhető; lamelláris csonttrabekulák és velőűrok uralták a szöveti képet.

4.2. A microCT vizsgálat kvalitatív eredményei

Az I. csoport csontbiopsziás mintáinak microCT felvételei azt mutatták, hogy a 12 mintából 8-ban a minták apicális és centrális részeiben a csontpótló anyag intenzív sugárelnyelésű szemcséit újonnan képződött mineralizált csonttrabekulák veszik körül, melyek közvetlen kapcsolatban állnak a xenograft szemcséivel.

Ezen minták coronális harmadában a csontpótló anyag szemcséit nem mineralizált szövet veszi körül. A 12 mintából 4 esetében a csontpótló anyag szemcséi nem mineralizált szövetbe ágyazódtak be.

Elmondható tehát, hogy a kvalitatív microCT analízis eredményei jól korreláltak a szövettani vizsgálat eredményeivel.

4.3. A microCT vizsgálat kvantitatív eredményei

Az I. csoport mintáinak microCT felvételein az eltérő sugárelnyelésű struktúrákat küszöbértékek segítségével szegmentáltuk, hogy elkülönítsük a csontpótló anyag szemcséit és az újonnan képződött csontot. Összehasonlítottuk az I. csoport (tesztcsoport) mintáiban a xenograft szemcsék és az újonnan képzett csont micromorphológiai paramétereinek értékeit. Az 1. táblázat mutatja az összehasonlítás eredményeit.

1. táblázat A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (ANOVA) volt. N: a biopsziás minták száma.

	n	Tb.N (M) 1/mm	Tb.N (SD) 1/mm	Tb.N (p- érték)	Tb.Pf (M) 1/mm	Tb.Pf (SD) 1/μm	Tb.Pf (p- érték)	SMI (M)	SMI (SD)	SMI (p- érték)
Újonnan képződött csont és	8	1,01	0,872		-15,7	20,3		0,181	1,51	
Csontpótló anyag szemcséi az I. csoport biopsziás mintáiban	8	0,328	0,349	0,0499 ⁺	21,6	23,6	0,00447	2,08	1,02	0,0103

	n	Po.N (cl) (M)	Po.N (cl) (SD)	Po.N(cl) (p-érték)	Po.V(cl) (M) mm ³	Po.V(cl) (SM) mm ³	Po.V(cl) (p-érték)	Po.S (cl) (M) mm ²	Po.S(cl) (SD) mm ²	Po.S(cl) (p-érték)
Újonnan képződött csont és	8	1260	1680		0,246	0,422		30,6	34,8	
Csontpótló anyag szemcséi az I. csoport biopsziás mintáiban	8	32,6	39,1	0,0312 ⁺	0,000949	0,00105	0,00195 ⁺	27,0	0,309	0,00741 ⁺

Összehasonlítottuk az I. csoport (tesztcsoport) csontpótoló területek mintáinak, a II. csoport természetes úton gyógyuló alveolusaiból származó mintáinak és a III. csoport lebennyel zárt extractiók sebeiből gyűjtött mintáinak microarchitektúrák paramétereit. A 2. táblázat mutatja az összehasonlítást.

2. táblázat A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet használtuk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

		Csontterfogat arány	Interszekciós felület	Csontfelszín denzitás	Trabekulaszám	Trabekuláris csontmintázati faktor
		BV/TV	i.S	BS/TV	Tb.N	Tb.Pf
		%	mm ²	mm ² /mm ³	1/mm	1/mm
I. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	9,0764	1,8081	2,7850	0,6075	1,9900
	Szórás (SD)	9,1315	1,6845	2,1669	0,5054	12,7735
II. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	4,3424	0,9490	1,1175	0,2408	-3,1800
	Szórás (SD)	1,8082	1,3834	0,3973	0,1082	10,9826
III. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	18,3355	4,3979	5,2358	1,0967	-12,8117
	Szórás (SD)	7,6189	1,3856	2,3504	0,5309	10,8500
	Szignifikancia (p) az I. és II. csoport között	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség
	Szignifikancia (p) az I. és III. csoport között	0,014	0,002	0,018	0,046	0,021 ⁺
	Szignifikancia (p) az II. és III. csoport között	0,000	0,000	0,000	0,000	0,038 ⁺

Összehasonlítottuk az I. csoport (tesztcsoport) csontpótlott területek mintáin belül az újonnan képzett csont, a II. csoport természetes úton gyógyuló alveolusaiból származó mintáinak és a III. csoport lebennyel zárt extractiós sebeiből gyűjtött mintáinak microarchitektúrás paramétereit. A 3. táblázat mutatja az összehasonlítás eredményeit.

3. táblázat A p értékeket kis keresztrel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

		Csont- térfogat arány	Interszek- -ciós felület	Specifikus csont- felszín	Csont- felszín denzitás	Trabeku- lárís vastagság	Trabeku-lák közti távolság
		BV/TV	i.S	BS/BV	BS/TV	Tb.Th	Tb.Sp
		%	mm ²	mm ² /mm ³	mm ² /mm ³	µm	µm
Újonnan képződött csont az	Átlag (M)	7,0163	1,3844	77,5225	4,3263	66,9747	1092,9620
I. csoport biopsziás mintái	Szórás (SD)	7,4765	1,4865	28,0271	3,7165	21,7342	578,3236
II. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	4,3424	0,9490	27,3625	1,1175	187,2386	1520,9595
	Szórás (SD)	1,8082	1,3834	7,6782	0,3973	62,3255	590,9258
III. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	18,3355	4,3979	29,1183	5,2358	179,7091	711,3847
	Szórás (SD)	7,6189	1,3856	8,5822	2,3504	58,5717	325,3660
	Szignifikancia (p) az I. és II. csoport között	nincs	nincs ⁺	0,000 ⁺	nincs ⁺	0,0000	nincs
	Szignifikancia (p) az I. és III. csoport között	0,007 ⁺	0,002 ⁺	0,000 ⁺	nincs ⁺	0,000	nincs
	Szignifikancia (p) az II. és III. csoport között	0,000 ⁺	0,000 ⁺	nincs ⁺	0,000 ⁺	nincs	0,001

		Trabekula szám	Zárt porozitási arány	Nyitott porozitási arány	Összes porozitási arány	Euler-szám	Konnektivitás
		Tb.N	Po(cl)	Po(op)	Po(tot)	EuN	Conn.
		1/mm	%	%	%		
Újjonnan képződött csont az I. csoport biopsziás mintáiban	Átlag (M)	1,0088	3,6160	92,7568	92,9837	-9073,0000	11240,3750
	Szórás (SD)	0,8720	4,6563	7,7007	7,4765	9415,9846	9341,8397
II. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	0,2408	0,0866	95,6531	95,6576	-1831,3333	2529,8333
	Szórás (SD)	0,1082	0,0938	1,8120	1,8082	2504,6223	3369,2606
III. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	1,0967	0,0926	81,6460	81,6645	-4347,9167	5789,0833
	Szórás (SD)	0,5309	0,0716	7,6286	7,6189	3935,4133	4371,3358
	Szignifikancia (p) az I. és II. csoport között	nincs+	0,000+	nincs+	nincs+	0,020	0,005+
	Szignifikancia (p) az I. és III. csoport között	nincs+	0,000+	0,009+	0,007+	nincs	nincs+
	Szignifikancia (p) az II. és III. csoport között	0,000+	nincs+	0,000+	0,000+	nincs	0,021+

5. Megbeszélés

Eredményeink szerint az I. csoport (tesztcsoport) 12 prezervált alveolusából 8-ban a coronális harmadban a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen integrálódtak, a 12 alveolusból 4-ben pedig a teljes biopsziás mintában a xenograft szemcséinek kötőszövetes encapsulációja volt megfigyelhető. A sebgyógyulás hátráltatott voltát okozhatta a csontdefektusok kedvezőtlen morfológiája. Ha a buccális csont vékony (1mm-nél vékonyabb) vagy hiányzik a lamina dura elvesztése és a külső rezorpció miatt háromfalú csontdefektus jön létre,

melynek regenerációs hajlama gyengébb, mint a vastag (1mm-nél vastagabb), megtartott buccális fallal rendelkező alveolusok négyfalú defektusáé.

Amennyiben a buccális csontfal vastag, még a külső rezorpció és a lamina dura elkerülhetetlen elvesztése ellenére is négyfalú defektus alakul ki, mely minden irányból lehetővé teszi osteoprogenitor sejtek migrációját az extractiós sebbe és a stabil koagulum megvédi az alveolust a csontnál nagyobb regeneratív potenciállal rendelkező lágyszövet betörésétől.

A szövettani vizsgálat és a microCT felvételek eredményei szerint megfigyelhető, hogy a GBR technikával prezervált alveolusokban a csontpótló anyag szemcséit az alveolus apicális és centrális harmadában újonnan képződött csont vette körül, a coronális harmadban ezzel szemben a xenograft szemcséi gyulladásmeszes kötőszövetbe ágyazódtak idegentest reakció jelei nélkül. Újonnan képződött csont a prezervált alveolus coronális harmadában barriermembrán használata ellenére nem volt jelen. Az extractiós seb gyógyulása folyamán az osteoprogenitor sejtek forrásai a csontos falak. Talán ezzel magyarázható, hogy a csontos falaktól legtávolabb eső coronális harmadban a xenograft szemcséi körül csontképződés nem volt megfigyelhető.

Számos morphometriai paraméter (Trabekulaszám, Tb.N, Trabekuláris csont mintázati faktor, Tb.Pf, Strukturális Modell Index, SMI, Zárt pórusok száma, Po.N[cl], térfogata, Po.V[cl] és felszíne, Po.S[cl]) mutatott szignifikáns különbséget a csontpótló terület újonnan képződött csontja és a csontpótló anyag szemcséinek szerkezete között. Ennek az volt az oka, hogy a csontpótló anyag szemcséinek szerkezete sok, különálló gömb alakú elemből épül fel, míg az újonnan képződött csont henger és tányér alakú trabekulái egymással bonyolult

kapcsolatban állnak. Zárt pórusok önmagában a csontpótló anyagban és a csontban is ritkán fordulnak elő. Ha azonban szegmentálással eltávolítjuk a csontpótló anyag szemcséket a mintából az újonnan képződött csontban üregnek látszanak azok a helyek, ahol a csont teljesen körülötte a szemcséket.

A prezervált alveolusok microarchitectúrája Csonttérfogatarányában (BV/TV), Interszekciós felületében (i.S), Csontfelszín denzitásában (BS/TV), Trabekulaszámában (Tb.N) és Trabekuláris csont mintázati faktorában (Tb.Pf) elsősorban a lebennyel zárt alveolusokéhoz képest mutatott eltéréseket. A csontpótolt alveolusok csontjának microarchitecturája eltér a lebennyel zárt és inkább az ideálisnak tekinthető természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusokéhoz hasonlított. A kvalitatív microCT eredmények megerősítik, hogy a xenograft vezeti a csontképződést, tehát a csontpótló anyag oszteokonduktív.

A csontpótolt területen található újonnan képződött csont általános morphometriai paraméterei (Csonttérfogat arány BV/TV, Interszekciós felület i.S, Specifikus csontfelszín BS/BV, Csontfelszín denzitás BS/TV), direkt számolt trabekuláris mutatói (Trabekulaszám Tb.N, Trabekulavastagság Tb.Th és Trabekulák közti távolság Tb.Sp) porozitási értékei (Nytott Po[op], Zárt Po[cl] és Teljes porozitási arány Po[tot]) és konnektivitási értékei (Konnektivitás Conn. és Euler-szám Eu.N) eltérnek a természetesen gyógyuló extractiós sebek és a lebennyel zárt alveolusok csontszerkezetétől. Ez a csontpótló anyag szemcséinek gyógyulást befolyásoló hatásának tudható be.

A vizsgálat eredményeiből következtethetünk arra, hogy a fogeltávolítást követően a csontdefektus morfológiája (tehát a buccális fal megléte vagy hiánya) illetve a lebennyel történő

zárás, vagy másodlagos gyógyulás választása hatással van a gyógyuló csont microarchitecturájára. Szignifikáns különbséget találtunk ugyanis a természetesen gyógyuló extractiók sebek és a lebennyel zárt alveolusok Csonttérfogataránya, Interszekciós felülete, Csontfelszín denzitása, Trabekulák közti távolsága, Trabekulaszáma, Nyitott és Teljes porozitási aránya és Konnektivitása között.

6. Következtetések

6.1. Következtetések a szövettani és microCT vizsgálatunk kvalitatív eredményeiből

1. A sertés eredetű xenograft a csontpótolt területen gyulladásszerű és idegentest reakció nélkül integrálódott.
2. Az esetek 2/3-ában a csontpótló anyag szemcséi csontosan integrálódtak a csontpótolt területen, az esetek 1/3-ában (12 esetből) azonban az integráció csak kötőszövetesen következett be.
3. A csontpótló anyag a prezervált alveolusok apicális és centrális részein csontosan, míg a prezervált alveolusok coronális részein kötőszövetesen integrálódott az augmentált területen.

6.2. Következtetések a microCT vizsgálatunk kvantitatív eredményeiből

4. Számos morfológiai paraméter (Tb.N, Tb.Pf, SMI, PoN[cl], PoV[cl], PoS[cl]) szignifikáns különbséget mutatott a csontpótolt területen lévő csontpótló anyag szemcséi és az újonnan képződött csont között; tehát a prezervált alveolusban a csontpótló anyag szemcséinek microarchitecturája eltér az

újonnan képződött csontétól. Ez az eredmény természetesnek tekinthető és a két anyag eltérő megjelenéséből adódik, fontos azonban abból a célból, hogy megmutassuk a két anyag szegmentálható egymástól a microCT képeken.

5. Számos morfológiai paraméter (BV/TV, i.S, BS/TV, Tb.N, Tb.Pf) szignifikáns különbséget mutatott a prezervált alveolusok és a kontrollcsoportok biopsziás mintái között; tehát a csontpótoló területek microarchitecturája eltér a nem csontpótoló területekétől; a prezervált alveolusok microarchitecturája a lebennyel zárt alveolusokéhoz képest mutatott eltéréseket. Tehát nem jött létre igazi „remodelling”.

6.a. Számos morfológiai paraméter szignifikáns különbséget mutatott a prezervált alveolusok újonnan képződött csontja és a kontrollcsoportok biopsziás mintái között. Tehát a csontpótoló területeken a csontpótló anyag szemcséi közt kialakult újonnan képződött csont microarchitecturája eltér a nem csontpótoló területekétől; a csontpótoló területen található újonnan képződött csont microarchitecturája több paraméterben is eltér mind a természetesen gyógyuló extractiós sebek (BS/BV, Tb.Th, Po[cl], EuN, Conn.), mind a lebennyel zárt alveolusok csontszerkezetétől (BV/TV, i.S, BS/BV, Tb.Th, Po[cl], Po[op], Po[tot]). Felvetődik a kérdés, vajon idővel megszűnnek-e a microarchitecturális különbségek a két csontstruktúra közt?

6.b. Számos morfológiai paraméter (BV/TV, i.S, BS/TV, Tb.Sp, Tb.N, Po[op], Po[tot], Conn) szignifikáns különbséget mutatott a pozitív kontrollnak szánt természetesen gyógyuló, négy csontos falú extractiós sebek és a negatív kontrollnak szánt lebennyel zárt, három csontos falú alveolusok biopsziás mintái között. Ebből tehát arra következtethetünk, hogy a fogeltávolítást követően a csontdefektus morfológiája (tehát a

buccális fal megléte vagy hiánya) illetve a lebennyel történő zárás, vagy másodlagos gyógyulás választása hatással van a gyógyuló csont microarchitecturájára. Tehát akkor megy végbe valódi „remodelling” 6 hónapos gyógyulást követően, ha a négy csontos fal megtartott a fogeltávolítást követően.

6.3. Új eredmények

1. Az esetek 2/3-ában a sertés eredetű xenograft szemcséi csontosan integrálódtak a csontpótolt területen, az esetek 1/3-ában (12 esetből) azonban az integráció csak kötőszövetesen következett be. Amennyiben háromfalú alveolusok prezervációját végezzük a sertés eredetű xenograft és kollagénmembrán kombinációjával az esetek egy részében a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen integrálódnak a prezervált alveolusban.

2. Amennyiben háromfalú alveolusok prezervációját végezzük azonnali irányított csontgenerációval a sertés eredetű xenograft és kollagénmembrán kombinációjával a sertés eredetű xenograft a prezervált alveolusok apicalis és centralis részein csontosan, míg a prezervált alveolusok coronális részein kötőszövetesen integrálódik az augmentált területen.

3. A csontpótolt alveolusok csontjának microarchitecturája eltér a lebennyel zárt alveolusokétól és inkább a természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusokéhoz hasonlított. A kvalitatív microCT eredmények megerősítik, hogy a xenograft vezeti a csontképződést, tehát a csontpótló anyag oszteokonduktív.

4. Az azonnali irányított csontregenerációval prezervált alveolusok újonnan képződött csontjának microarchitecturája eltér a lebennyképzés nélkül természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusokétól és a lebennyel per primam zárt háromfalú

alveolusokétól, mely a csontpótló anyag szemcséinek gyógyulást befolyásoló hatásának tudható be.

5. A lebenyképzés nélkül természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusok csontjának microarchitecturája eltér a lebennyel per primam zárt háromfalú alveolusokétól. Tehát a fogeltávolítást követően a csontdefektus morfológiája (tehát a buccális fal megléte vagy hiánya) illetve a lebennyel történő zárás, vagy másodlagos gyógyulás választása hatással van a gyógyuló csont microarchitecturájára.

7. Saját publikációk jegyzéke

7.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Kivovics M. (2013) „Osteobiol” és a Magyarországon alkalmazott csontpótló anyagok (irodalmi összefoglalás). Fogorv Szemle, 106:33-38.
2. Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M. Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. J Am Coll Nutr, 2014. 33:(3):186-9.
3. Kivovics M, Szabó B T, Németh O, Tari N, Dóri F, Nagy P, Dobó-Nagy C, Szabó G. (2017) Microarchitectural study of the augmented bone following ridge preservation with a porcine xenograft and a collagen membrane: preliminary report of a prospective clinical, histological, and micro-computed tomography analysis. Int J Oral Maxillofac Surg, 46(2):250-260.

7.2. A disszertációtól független közlemények

1. Kivovics M, Mihályi Sz, Suba Zs, Gyulai-Gaál Sz. Sövettani vizsgálatok az ambuláns szájsebészeti gyakorlatban. Fogorv Szemle, 2012. 9-12.
2. Németh O, Kivovics M, Garami MI. Late Oral Consequences of Chemotherapy in Children Cancer Survivors. J Dent Res, 2013. 92: Paper 55.
3. Strasser-Solti F, Makra D, Kivovics M, Kivovics P. Cystaszűkítő készülékek formái és alkalmazási lehetőségei. Magyar Fogorvos, 2016. (6): 298-300.
4. Bécser J, Kiss D, Kivovics M. Parodontitis és periimplantitis diagnosztizálása az aktivált mátrix-metalloproteináz-8 (aMMP-8) kimutatására alkalmazott teszt segítségével, és ennek népegészségügyi jelentősége. Magyar Fogorvos, 2016. 25:(3) 142-144.