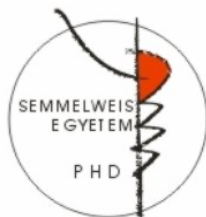


Csontpótló anyagok csontképző képességének kvantitatív értékelése  
külső arcüregemelést követően, valamint egy humán szérum albumin  
bevonatú allograft és A-PRF együttes alkalmazásának klinikai,  
hisztológiai és mikroCT eredményei hasonló indikációban

Doktori értekezés

**Dr. Trimmel Bálint**

Semmelweis Egyetem  
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó György, DSc., professor emeritus

Hivatalos bírálók: Dr. Nagy Katalin, DSc., egyetemi tanár  
Dr. Molnár Bálint, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Barabás József, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gerber Gábor, CSc., egyetemi docens

Dr. Rakonczay Zoltán, DSc., professor emeritus

Budapest  
2021

## 1. Bevezetés

Az irodalmi adatokat összegezve elmondhatjuk, hogy az elmúlt évtizedek során számos különféle csontpótló anyagot alkalmaztak sikeresen, különböző gyógyulási idők mellett, külső arcüreg-augmentáció esetén az autológ csontátültetés kiváltására, mégis a szerzők jelentős többsége még mindig az autológ csonttal végzett augmentációt tekinti arany sztenderdnek. Amennyiben az augmentált területen az újonnan képződő csont (NB) mennyiségét tekintjük az elsődleges sikerességi tényezőnek, úgy célszerű a különböző csontpótló anyagokkal végzett vizsgálatok hisztomorfometriai eredményeit kvantitatív értékelésnek alávetni, hogy eldönthető legyen, valóban a saját csont használata a legkedvezőbb e tekintetben. A korábbi szisztematikus áttekintő vizsgálatokat a különböző típusú xenograftok és alloplastok egy-egy csoportba való összevonásával végezték, így az összesített teljesítmény elfedhette az egyes alcsoportok eltérő hisztomorfometrikus teljesítményét. Az egyes csontpótló anyagok és az autológ csontátültetés arcüreg-augmentáció területén mutatott csontképzési potenciáljának tisztázására az egyes alcsoportokat külön kezelő, indirekt összehasonlítási lehetőséget is biztosító hálózati metaanalízis (NMA) elvégzése szükséges.

A humán szérum albumin bevonatú allograftok szájsebészeti alkalmazására pár éve van lehetőség, és a korai publikációk eredményei több indikációban is sikeres felhasználásról, xenograftokhoz képest tökéletesebb graft átépülésről számoltak be 6-12 hónap elteltével.

Rövidebb gyógyulási idők alkalmazhatóságáról, illetve vérelemezékben gazdag fibrin (PRF) és humán szérum albumin bevonatú allograftok együttes alkalmazásáról nem rendelkezünk irodalmi adatokkal, így az aktuális implantológiai trendeket (korai terhelési protokollok és kompozit graftok alkalmazása) figyelembe véve, szükséges további randomizált klinikai vizsgálatok elvégzése a megfelelő indikációs terület meghatározásához.

## 2. Célkitűzés

Céljaink között szerepelt a korábbi külső arcüregemelés esetén, az implantátumok helyéről vett szövettani minták alapján hisztomorfometriai adatokat is közlő randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit összegyűjteni és hálózati metaanalízis segítségével a különböző csontpótló anyagokat értékelni a műtėti területen újonnan képződő csont (NB) mennyisége tekintetében.

Prospektív klinikai vizsgálatunk elsődleges célja a humán szérum albumin bevonatú allograft (BoneAlbumin™, Orthosera Dental Zrt, Győr, Magyarország) és A-PRF együttes alkalmazásával végzett külső arcüregemelés esetén a csontpótlott területől származó csontbiopsziás minták vizsgálata volt hisztomorfometriai és microCT vizsgálati módszerekkel. Másodlagos célunk volt a műtėti területre beültetett implantátumok esetén az implantációhoz illetve protetikai terheléshez szükséges gyógyulási idők meghatározása az implantátumok stabilitási értékeinek (implant stability quotient, ISQ) mérésével, melyhez rezonancia frekvencia analízis (RFA) elvén működő készüléket használtunk.

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

Külső arcüregemelés esetén a műtėti területen képződő új csont mennyisége szempontjából mely csontpótló anyag vagy csontpótló anyagok kombinációjával számíthatunk a legjobb eredményre? E tekintetben még mindig az autológ csont átültetése számít etalonnak, vagy más bioanyagok használatával kedvezőbb értékek érhetők el?

BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával végzett külső arcüregemelés esetén eltér-e a csontpótlott terület és nem csontpótlott alveolus csontszerkezete?

A különböző gyógyulási protokollok alkalmazása milyen mértékben befolyásolja a csontpótlott terület hisztomorfometriai és mikromorfometriai paramétereit a BoneAlbumin és A-PRF kompozit graft esetén?

BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával végzett külső arcüregemelés után 3 illetve 6 hónappal eltérnek-e az augmentált területre beültetett implantátumok stabilitási értékei?

Mennyi az ideális gyógyulási idő BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával augmentált területeken az implantátumok protetikai terhelhetőségéhez a maxilla molaris régiójában?

### 3. Módszerek

#### 3.1.1. A szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis módszertana

A hálózati metaanalízist a PRISMA-NMA ajánlásokkal összhangban készítettük. A vizsgálati protokollunkat az irodalomkutatás megkezdése előtt a PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) adatbázisban CRD42019137740 regisztrációs szám alatt nyújtottuk be.

A releváns irodalom felkutatásához a Cochrane Library (CENTRAL), EBSCO, Embase, MEDLINE (via PubMed), and WOS (WOS core Collection) elektronikus adatbázisokban 2019. október 1-éig publikált közleményeket tekintettük át.

A keresésnél nem alkalmaztunk szűrőket, minden adatbázis esetén az alábbi keresőkulcsot használtuk: ("*sinus membrane elevation*" OR "*sinus lift*" OR "*sinus augmentation*" OR "*sinus floor augmentation*" OR "*sinus floor elevation*" OR "*msfe*" OR "*sinus graft*" OR "*maxillary augmentation*") AND (*graft* OR *material* OR *bone*).

Az elektronikus adatbázisok mellett a beválogatott közlemények citációit, illetve a citálók közleményeit is áttekintettük.

Minden adatbázisból a keresés eredményét irodalomkezelő szoftverbe töltöttük le (EndNote X9; Clarivate Analytics US LCC, Philadelphia, PA, USA), majd a duplikátumok eltávolítása után a közleményeket három lépésben tekintettük át: (1) szelekció cím alapján, (2) szelekció absztrakt alapján, (3) szelekció teljes szöveg alapján. Minden közlemény esetén az alábbi információkat gyűjtöttük ki: első szerző neve, publikáció éve, vizsgálat típusa, betegek száma, betegek átlagéletkora, betegek neme, műtéti területek száma, csontbiopszia minták száma, alkalmazott gyógyulási idő, alveolaris gerinc magassága, arcüreg szélessége, hisztomorfometriai értékelés alapján a műtéti területen az NB százalékos aránya.

A randomizált vizsgálatokon belül a torzítás kockázatának felmérésére – a Cochrane kézikönyv szerint- a „Cochrane-torzítási kockázat (RoB 2)” módszertan 2. verzióját használtuk fel, melyhez a Review Manager 5.3 programot (Review Manager (RevMan) [Computer program], Version 5.3., Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.) és a Cochrane Risk of Bias Tool hét paraméterét alkalmaztuk.

A metaanalízishez a különböző alkalmazott gyógyulási időkből adódó torzítások kiküszöbölése végett az egyes vizsgálatokat az alkalmazott gyógyulási idők szerint három csoportba soroltuk: (i) Rövid gyógyulási időket alkalmazó vizsgálatok (arcüregemlést követően 2 és 5 hónap között végezték a csontmintavételt). (ii) Átlagos gyógyulási időket alkalmazó vizsgálatok (arcüregemlést követően 5 és 8 hónap között végezték a csontmintavételt). (iii) Hosszú gyógyulási időket alkalmazó vizsgálatokat (arcüregemlést követően több, mint 8 hónappal végezték a csontmintavételt).

Az alkalmazott csontpótló anyagok esetén a csoportosítási kategóriáknál a lehető legspecifikusabb csoportosításra törekedtünk. Az irodalom áttekintését követően a vizsgálatokban alkalmazott különböző csontpótló anyag, illetve csontpótló anyag kombinációk alapján összesen 42 különböző alcsoportot hoztunk létre.

Gyógyulási kategóriánként grafikusán ábrázoltuk az egymáshoz képest vizsgált graftanyagokat, hogy az NMA-hoz szükséges kapcsolati hálót azonosíthassuk. A kapcsolati háló megléte esetén Bayes-féle megközelítéssel végeztük el a párosított és hálózat alapú összehasonlításokat.

NMA esetén a Bayes-féle megközelítés a vizsgált paraméterek tartományát és valószínűségét (pl. kezelési hatás) adja meg. A módszerrel előállított feltételes eloszlás (posterior distribution) a bizonytalanság figyelembevétele mellett, nagyszámú interációs futás alapján jósolja meg az egyes paraméterek várható értékeinek tartományát és valószínűségét. A módszer alkalmazása teszi a modellt direkt és indirekt valószínűségi állítások megfogalmazására. Esetünkben az egyes csontpótló anyagok az új csontképződést kiváltó, egymáshoz képesti hatásának értékelésére.

Az összes elemzést random (véletlenhatás) modell alapján végeztük. Elsődleges eredményként, az NB százalékos arányát (mint folyamatos változót) használtuk átlagkülönbségként (mean difference, MD), és ennek 95%-os „hihetőségi intervallumát” (credibility intervals, CrI) számoltuk. A konzisztencia vizsgálatához csomópont-felbontási elemzést végeztünk. A modellt optimalizáltuk, és a feltételes eloszlási mintákat négy láncban futó Markov Chain Monte Carlo módszerekkel generáltuk. A számítások során 20 000 adaptációs iterációt állítottunk be a konvergencia meghatározására és 10 000 szimulációs iterációt futtattunk le. Az egyes beavatkozások hálózati becsléseit (a közvetlen és közvetett adatok összesített becsléseit) placebóval és egymással is összevetettük. A beavatkozásokat a feltételes eloszlások valószínűsége alapján rangsoroltuk. A rangsorolási táblázatot a valószínűségi görbék görbe alatti terület értékeinek kiszámításával (surface under the

cumulative ranking, SUCRA), mint az egyes kezelések kumulatív valószínűségeit egyetlen értékkel jellemeztük 0% -100% skálán. A publikációs torzítás kiszűrésére tölcsergrafikonok (funnel-plots) vizuális vizsgálatát, illetve Egger-tesztet alkalmaztunk. Az összes számítást az R szabadforrású programcsomag (V. 3.5.2) különböző moduljaival [genc (V. 0.8–2) csomag, netmeta csomag (V. 1.1–0), JAGS Markov Chain Monte Carlo motor (V. 3.4.0)], és a STATA 16.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) programok alkalmazásával végeztük.

### **3.2.A randomizált prospektív klinikai vizsgálat módszertana**

A klinikai vizsgálatot a Helsinki Deklaráció és a CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials Statement) irányelveit betartva végeztük. A vizsgálatot az etikai engedély birtokában (31068-7/2018/EÜIG) a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number) nyilvános adatbázisban is regisztráltuk ISRCTN10993769 iktatószám alatt. A randomizált prospektív klinikai vizsgálatunkba olyan kezelést befolyásoló szisztémás betegségtől mentes, felnőtt pácienseket vontunk be, akik felső állcsonton sorvégi foghiánnyal rendelkeztek, preoperatív CBCT felvétel alapján a fogatlan állcsontgerinc szélessége min. 7mm volt, illetve az alveolaris gerincél és a sinus maxillaris alapja között mért távolság nem haladta meg az 5 mm-t.

A vizsgálatához szükséges minimum esetszámot G\*Power 3.1 program (v.3.1.9.3, 2017, Institut für Experimentelle Psychologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Németország) alkalmazásával kalkuláltuk korábbi klinikai vizsgálatok eredményei alapján. A statisztikai próba a vizsgálati csoportok közötti egyenlő mintaszámot és a kezelések közötti 1,05 hatásnagyságot feltételezve, 0,05 szignifikancia szint és 80%-os  $\beta$ -hiba mellett vizsgálati csoportonként minimálisan 12 arcüreg-augmentációt irányzott elő. A páciensek esetleges visszalépésével is számolva vizsgálati csoportonként 15-15 külső arcüregemelést elvégzését terveztük.

#### **3.2.1. Sebészi beavatkozások**

Azonos műtéteknikák és bioanyagok alkalmazásával kezeltük a vizsgálatba bevont valamennyi beteget, a két vizsgálati csoport esetén az egyedüli különbség az alkalmazott gyógyulási idők tekintetében volt. A páciensek teszt (3 hónapos gyógyulási idő) vagy kontroll (6 hónapos gyógyulási idő) csoportba történő besorolását egy a műtéti ellátásban részt nem vevő személy

pénzérme feldobásos módszerrel végezte a sikeres arcüreg-augmentációt követően.

Közvetlenül a műtét előtt minden páciensből 4 cső, összesen 40ml vénás vért vettünk A-PRF (A-PRF+ csövek, Process for PRF, Nice, Franciaország) készítéséhez. A csöveket 14 percig 1300 rpm fordulatszámon centrifugáltuk (Duo Quattro Centrifuge, Process for PRF, Nice, Franciaország). A műtéti beavatkozásokat helyi érzéstelenítésben végeztük. Az arcüreg facialis falának feltárását L-alakú mucoperiostealis lebenyképzéssel végeztük. A külső arcüregemeléshez szükséges laterális ablak kialakításához piezosebészeti készüléket és fűrészes kialakítású piezosebészeti hegyeket (SmarThor, Megagen Co., Ltd, Daegu, Dél-Korea) alkalmaztunk. A kialakított csontablakot eltávolítottuk, és az arcüregemelés végéig fiziológiás sóoldatban tároltuk. Az arcüreg nyálkahártyájának emelését követően elkészítettük az augmentációhoz használt kompozit graftot. A grafthoz minden esetben 1db PRF membránt sebészi olló alkalmazásával felaprítottunk, és 1,5-2 cm<sup>3</sup> BoneAlbuminnal, illetve a PRF alvadékok préselése során keletkezett plazmával kevertünk össze. Az arcüreg nyálkahártyájának védelmére, illetve az esetleges perforációk fedésére 2 db PRF membránt fektettünk a Schneider-membránra a graft behelyezése előtt, majd a nyálkahártya alatt kialakított teret kompozit grafttal töltöttük fel. A csontpótló anyag behelyezése után az osteotómiás nyílás fedésére visszahelyeztük az eltávolított csontablakot, majd az osteotómia területét PRF membránnal fedtük le. A mucoperiostealis lebenyt eredeti pozíciójába fektettük vissza, és nem felszívódó varróanyaggal egyszerű csomós öltések alkalmazásával feszülésmentesen zártuk. Az arcüreg-augmentáció kontrollálása céljából közvetlenül a műtét után panoráma röntgenfelvételt készítettünk. A pácienseket antibiotikum (875mg/125mg amoxicillin-klavulánsav 2x1 tableta 7 napig) és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő (275 mg naproxen 3x1 tableta 3 napig) vénnyel, valamint instrukciókkal láttuk el. Ezen kívül klórhexidin tartalmú szájvíz napi kétszeri használatát rendeltük el varratszedésig. A varratok eltávolítására a műtétet követő 7. napon került sor, mely során a páciensek vizuális analóg skálán (VAS) 1-10 között értékelték a műtéti beavatkozás után tapasztalt fájdalom mértékét. A gyógyulási időszak alatt a páciensek nem viseltek fogpótlást az augmentált területen a terhelésmentes gyógyulás érdekében.

A teszt csoportban 3 hónappal, a kontroll csoportban 6 hónappal az augmentációt követően CBCT (Planmeca ProMax 3D CBCT, Planmeca Oy, Helsinki, Finnország) felvételt készítettünk az implantációs beavatkozások tervezéséhez. Az implantátumok beültetését helyi érzéstelenítésben

végeztük, a műtéti terület feltárásához gerincéli metszést és mucoperiostealis lebenyképzést alkalmaztunk. A csontpótolat területeken az implantátumágy kialakításánál egy az implantációs rendszer fűrősorozatába illeszkedő, a saját tervezésű, moduláris csonttrepánt (Full-Tech Kft, Szigetszentmiklós, Magyarország) alkalmaztunk a csontbiopsziás minták vételére. A 2 mm-es belső és 2,7 mm-es külső átmérővel rendelkező trepánt használtuk az implantátumok pozíciójának meghatározásához, majd az implantátumágy preparációját az implantátumrendszer saját fűrőivel folytattuk. A vizsgálat keretein belül valamennyi beteget Straumann implantátumokkal (Straumann SP RN Ti-SLA implantátum, Straumann GmbH, Basel, Svájc) kezeltünk. Az implantátumok behelyezését követően primer stabilitásukat RFA készülékkel mértük, majd az implantátumokat ínyformázó csavarokkal láttuk el, és egyszerű csomós öltések zártuk a műtéti területet. A pácienseket antibiotikum (875mg/125 mg amoxicillin-klavulánsav 2x1 tableta 7 napig) és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő (275 mg naproxen 3x1 tableta 3 napig) vénnel láttuk el, valamint klórhexidin tartalmú szájvíz napi kétszeri használatát rendeltük el varratszedésig. A varratok eltávolítását 7 nappal a műtétet követően végeztük. A pácienseket 6, 8, 10, 12 héttel az implantációt követően kontrollra hívtuk vissza, majd 3 hónappal a műtétet követően elkezdtük az implantátumok protetikai ellátását. A protetikai szituációnak megfelelően az implantátumokra definitív ellátásként csavaros rögzítésű fémkerámia koronát vagy hídpozlást készítettünk.

### **3.2.2. Rezonancia frekvencia analízis (RFA)**

Az implantátumok stabilitását RFA készülékkel közvetlenül a beültetés után, illetve a postoperatív kontrollok során a 6., 8., 10. és 12. héten ellenőriztük. Az implantátumok ISQ értékeinek meghatározásához SmartPegeket (SmartPeg, Osstell AB, Göteborg, Svédország) és Osstell készüléket (Osstell IDx, Osstell AB, Göteborg, Svédország) használtunk.

### **3.2.3. Mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT)**

A csontbiopsziás mintákat közvetlenül a trepánból való eltávolításuk után 0,3 ml-es Eppendorf csövekbe (Eppendorf cső, Merck KGaA, Darmstadt, Németország) helyeztük, és 10%-os, fiziológiás sóoldat alapú foszfáttal (0,1 M PBS, pH=7,3) puffereelt formalin oldatban fixáltuk. A mintákat számozással kódoltuk a mikromorfometriai és hisztomorfometriai vizsgálatok előtt. A minták szkennelését Bruker mikroCT (Bruker 1272 X-ray microtomograph, Bruker  $\mu$ CT, Kontich, Belgium) készülékkel végeztük 5,9  $\mu$ m felbontás, 60 kV csőfeszültség, 166  $\mu$ A áramerősség és 0,25 mm vastag alumínium zajsűrő alkalmazása mellett. Ezen beállítások mellett az



átlagos szkennelési idő 30 perc volt. A képanyag rekonstruálására NRecon programot (v.1.7.4.6., Bruker  $\mu$ CT, Kontich, Belgium) használtunk 13-as gyűrű műtermék (ring artifact) és 25%-os sugárkeményedési (beam-hardening) korrekciók mellett. A 3D mikromorfometriai elemzést CTAn programmal (v.1.17.7.2, Bruker  $\mu$ CT, Kontich, Belgium) végeztük. A csontminták 3D rekonstrukcióin a strukturális mintázat áttekintése során azonosítottuk a natív és augmentált csontrészeket. A kvantitatív analízishez szükséges releváns térfogatok (VOI) meghatározásánál a 80-120 szeletnyi átmeneti zóna kizárásra került, így a mikromorfometriai vizsgálat minden esetben a mintán belüli natív és augmentált csont régiók összehasonlítására irányult. A minták közötti VOI eltérések korrekciójára térfogatfüggetlen beállításokkal végeztük az elemzéseket.

### **3.2.4. Szövetteni és hisztomorfometriai vizsgálat**

A csontmintákat a mikroCT felvételek elkészítése után hisztológiai és hisztomorfometriai módszerekkel vizsgáltuk. A mintákat dekalcinálást és dehidrált követően parafinba ágyasztuk, és 20  $\mu$ m-es metszeteket készítettünk. A metszeteket hematoxilin-eozin festést követően szövettani szkennelvel (Panoramic 1000, 3DHISTECH Ltd, Budapest, Magyarország) digitalizáltuk a hisztológiai értékeléshez. A hisztomorfometriai értékelést a metszetek képanyagán CaseViewer 2.4 program (3DHISTECH Ltd, Budapest, Magyarország) alkalmazásával végeztük. A digitalizált metszeteken 150x nagyítás mellett azonosítottuk a natív csont és a csontpótoló terület határát, hogy kizárhassuk a natív csontterületeket a hisztomorfometriai értékelésből. A hisztomorfometriai értékelést csontmintánként két reprezentatív metszeten is elvégeztük. Adobe PhotoShop (Adobe System Inc., San Jose, CA, USA) és ImageJ for Windows (ImageJ 1.45, 2011, Wayne Rasband, US National Institute of Health, Bethesda, MD, USA) programok segítségével, festődés alapú manuális szegmentációt követően, meghatároztuk a csontpótoló területek esetén az NB, a visszamaradt csontpótló szemcsék (RG) és a nem mineralizált szövetek (NMT) százalékos arányát.

### **3.2.5. Statisztikai analízis**

A statisztikai értékeléshez a mérési paraméterek átlag  $\pm$  szórás értékeit használtuk. Az adateloszlás normalitását Shapiro–Wilk teszt alapján értékeltük. Az ISQ értékek normál eloszlást mutattak az implantáció idején, ezért statisztikai értékelésüket parametrikus, one-way ANOVA teszttel végeztük. A 6., 8., 10. és 12. héten mért ISQ értékeket nem normál eloszlás jellemezte, így esetükben nem parametrikus statisztikai tesztként Mann-

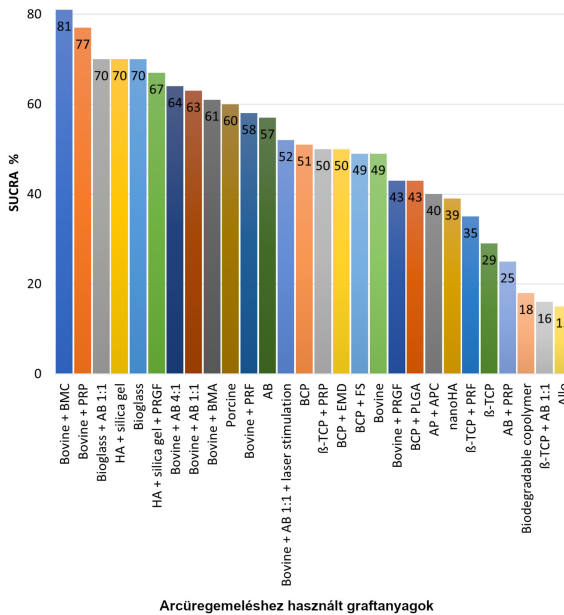
Whitney U próbát alkalmaztunk. A mikroCT adatok esetében a négy adatsor (teszt csoport natív csont, teszt csoport augmentált csont, kontroll csoport natív csont, kontroll csoport augmentált csont) többszörös összehasonlítását végeztük el. A csonttérfogat arány (BV/TV), a csontfelszín-csonttérfogat arány (BS/BV), a trabekulák közti távolság (Tb.Sp), a teljes porozitási arány (Po(tot)) és a nyitott porozitási arány (Po(op)) értékei normal eloszlást mutattak, ezért többszörös összehasonlításához one-way ANOVA tesztet, a páronkénti összehasonlításához Bonferroni valamint Tukey HSD post hoc tesztek alkalmaztunk értékelésüknél. A csontfelszín denzitás (BS/TV), a trabekuláris vastagság (Tb.Th), a trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf) és a konnektivitás (Conn) értékei eltértek a normál eloszlástól, ezért nem paraméteres próbaként többszörös összehasonlításukat Kruskal-Wallis teszttel végeztük, szignifikáns különbségek esetén a páronkénti összehasonlításához Bonferroni post hoc tesztet alkalmaztunk. A hisztomorfometriai paramétereket normál eloszlás jellemezte, így esetükben a statisztikai értékeléshez parametrikus próbaként one-way ANOVA tesztet használtunk. A statisztikai számításokat IBM SPSS Statistics 25 programmal (IBM Corporation, New York, NY, USA) végeztük, a vizsgálati csoportok közötti eltéréseket  $p < 0,05$  értékek esetén tekintettük szignifikánsnak.

## **4. Eredmények**

### **4.1. A szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis eredményei**

A szisztematikus irodalomkutatásunk az esetleges duplikátumok kiszűrése után 4055 közleményt eredményezett, melyeket az előzetes szelekciós kritériumaink szerint három lépésben, cím, absztrakt, és a teljes kézirat áttekintése alapján szűrtünk. Összesen 163 közleményt vizsgáltunk teljes terjedelmében, ezek közül 69 felelt meg valamennyi beválogatási kritériumunknak. Az NMA kivitelezhetőségének feltétele, hogy a vizsgálatokon belül az NMA szempontjából különböző csoportba sorolt intervenciókat alkalmazzanak, valamint a különböző vizsgálatokban alkalmazott intervenciók között kapcsolati hálót lehessen létrehozni. Ezen feltételek ellenőrzése során további 35 közleményt kellett kizárnunk a kvantitatív analízisből. A megmaradt 34 randomizált klinikai vizsgálat adatait felhasználva összesen 28 különféle graftanyag alkalmazásának átlagos gyógyulási időt (5-8 hónap) követő hisztomorfometriai eredményeit tudtuk elemezni. Metaanalízisünk során összesen 378 párosított összehasonlítást végeztünk, melyből összesen két esetben tudunk szignifikáns különbséget kimutatni az alkalmazott bioanyagok új csont képződést kiváltó hatása között. A szarvasmarha xenograft + autológ csontvelő koncentrátum (BMC) kompozitgraft alkalmazása szignifikánsan

jobb eredményt mutatott az allograft és a rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát és glikolát alapú) copolymer membrán alcsoportok alkalmazásával elért eredményeknél. Az NMA alapján kiszámítottuk a 28, arcüregemelésnél alkalmazott csontpótlóanyag rangsorolási valószínűségét minden anyaghoz kapcsolódó lehetséges rangsorban megbecsülve. A graftanyagok rangsorolását a SUCRA görbe, valamint az átlag rangok összesítésével végeztük. A SUCRA rangsor alapján arcüreg-augmentációt követő 5-8 hónapos gyógyulási időszak után az NB százalékos arányát tekintve a leghatékonyabb graftanyagok a szarvasmarha xenograft BMC-vel keverve (81%), a szarvasmarha xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával (PRP) keverve (77%), a bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (70%), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipatit (70%) és bioüveg kerámia (70%). Az autológ csont önmagában alkalmazva a rangsorban a tizenkettedik helyet foglalja el. Alkalmazásával 57% az esély, hogy külső arcüregemelést követően 5-8 hónappal a műtéti területen újonnan képződő csont százalékos arányát tekintve a leghatékonyabb graftanyagot használjuk.



*A csontpótló anyagok rangsorolása csontképződési hatékonyságuk szerint a valószínűségi görbék, görbe alatti területeinek (SUCRA) kiszámítása alapján. Az ábra a kumulatív*

valószínűséget a legjobb rangra százalékos formában fejezi ki. Rövidítések: autológ csont (AB), allograft (Allo), szarvasmarha eredetű xenograft (Bovine), sertés eredetű xenograft (Porcine), bifázikus kalcium-foszfát (BCP), beta-trikalcium-foszfát ( $\beta$ -TCP), bioüveg kerámia (Bioglass), nanokristályos hidroxipapatit (nanoHA), rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú) polimer membrán (Biodegradable copolymer), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 1:1 (Bovine+AB 1:1), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve, csontpótlás után a műtési területen soft lézeres stimulálás (Bovine+AB 1:1+laser stimulation), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 4:1 (Bovine+AB 4:1), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (Bovine+PRF), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (Bovine+PRP), szarvasmarha eredetű xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (Bovine+PRGF), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve (Bovine+BMA), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő koncentrátummal keverve (Bovine+BMC), bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (Bioglass+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 1:1 ( $\beta$ -TCP+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag plazmával keverve ( $\beta$ -TCP+PRP), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve ( $\beta$ -TCP+PRF), autológ csont vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (AB+PRP), autológ csont autológ vérlemezke koncentrátummal keverve (AB+APC), bifázikus kalcium-foszfát fibrin szövetragasztóval keverve (BCP+FS), bifázikus kalcium-foszfát laktát és glikolát alapú polimerrel felületkezelve (BCP+PLGA), bifázikus kalcium-foszfát zománc matrix derivátummal keverve (BCP+EMD), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA+silica gel), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (HA+silica gel+PRGF).

## 4.2. A randomizált prospektív klinikai vizsgálat eredményei

A klinikai vizsgálatba 26 beteget vontunk be, akiknél összesen 30 külső arcüregemelését végeztünk. A betegek átlagéletkora a teszt csoportban  $57,93 \pm 7,79$  év, a kontroll csoportban  $55,33 \pm 8,55$  volt. A preoperatív CBCT felvételeket elemezve a két csoport nem mutatott szignifikáns eltérést a műtési területek esetében sem. Az állcsontgerinc magassága  $2,93 \pm 1,14$  mm volt a teszt és  $3,48 \pm 1,04$  mm a kontroll csoport esetén, az első molaris fogak pozíciójának megfelelő területen a palatonasalis recessus magasságában az arcüregek szélessége  $15,06 \pm 0,85$  mm volt a teszt és  $14,57 \pm 1,41$  mm a kontroll csoport esetén. Az augmentációs műtétek során a teszt csoportban 2, a kontroll csoportban 1 esetben az arcüreg nyálkahártyájának kis méretű (5 mm-nél kisebb) perforációját észleltük, melyet a műtét során PRF membrán befektetésével sikeresen elláttunk, az augmentációt valamennyi esetben el tudtuk végezni. Az arcüregemelésekkel kapcsolatban a műtési terület ödémáján kívül egyéb szövődemény nem jelentkezett. Varratszedéskor a műtési beavatkozással járó fájdalom mértékét vizuális analóg skálán (VAS) skálán  $3,09 \pm 2,05$  értékelték a páciensek. A gyógyulási időszakot (teszt csoportban 3 hónap, kontroll csoportban 6 hónap) követően a teszt csoportban 26 db, a kontroll csoportban 27 db fogászati implantátumot ültettünk be. Az implantátumágy kialakítása során mindkét csoport esetén 17-

17 db mikromorfometriai és hisztomorfometriai vizsgálatra alkalmas csontbiopsziás mintát sikerült vennünk. Az implantációt követő 6. és 8. héten esedékes kontroll vizsgálatok alkalmával 1-1 db implantátumot veszítettünk el stabilitás hiánya miatt. Mindkét eset a kontroll csoportot érintette. Az elvesztett implantátumokat 3 hónappal az eltávolításuk után sikerült új implantátumokkal pótolni, így valamennyi esetben el tudtuk készíteni a protetikai tervnek megfelelő csavaros rögzítésű fogpótlást.

#### 4.2.1. A rezonancia frekvencia analízis (RFA) eredményei

A beültetett implantátumok esetén a vizsgált 12 hetes gyógyulási időszak alatt fokozatosan növekvő ISQ értékeket mértünk egy-egy kivételtől eltekintve. Minkét csoportban 8 héttel az implantátumok beültetése után az ISQ értékek átlaga meghaladta a 70-es értéket (1. táblázat).

**1. táblázat:** Az implantátum stabilitási kvóciens (ISQ) értékeinek változása a két vizsgálati csoportban az egyes kontrollok során. A szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbségeket a vizsgálati csoportok között fekete kiemeléssel jeleztük. Alkalmazott rövidítések: elemszám (N), one-way ANOVA teszt (#), Mann-Whitney U teszt (##).

	csoport	N	átlag	szórás	p érték
ISQ 0. hét	teszt	24	68,92	7,56	0,105 #
	kontroll	25	72,20	6,30	
ISQ 6. hét	teszt	25	68,52	7,35	<b>0,003 ##</b>
	kontroll	24	74,22	4,52	
ISQ 8. hét	teszt	26	72,00	7,16	<b>0,041 ##</b>
	kontroll	25	75,70	4,76	
ISQ 10. hét	teszt	26	74,26	5,79	0,501 ##
	kontroll	24	75,74	4,93	
ISQ 12. hét	teszt	26	75,96	4,75	0,345 ##
	kontroll	24	76,96	4,31	

#### 4.2.2. A mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT) eredményei

Mindegyik csontbiopszia minta tartalmazott natív és augmentált csontrészeket. Az allograft szemcsék radiolucenciája nagyfokú

hasonlóságot mutatott a saját csontéval, ezért a mintákon belül a különböző csontterületek elkülönítését a 3D rekonstrukciókon mikroszerkezeti elemek értékelése alapján végeztük. A natív csontterületek mind a két csoport esetén összefüggő, egymáshoz kapcsolódó, vastag trabekuláris hálózatból, valamint széles velőürökből álltak. Ezzel szemben az augmentált területeket vékonyabb trabekulák, keskenyebb velőürök és egymással nem folytonosan kapcsolódó keményszöveti elemekként, csontpótló szemcsék jelenléte jellemezte. Az átmeneti zóna a mintákon belül 80-120 szeletnyi szélességben volt megfigyelhető, melyet a kvantitatív értékeléshez szükséges VOI-k kijelölésénél kizártunk. A mikromorfometriai értékelés során a natív és augmentált csontterületek összehasonlítását végeztük. Az analízis nem mutatott szignifikáns különbséget a teszt és kontroll csoport között a natív csontterületek mikromorfometriai jellemzői tekintetében, illetve nem volt szignifikáns különbség 3 illetve 6 hónap gyógyulási idő után az augmentált területek között sem. Az elemzés alapján a BS/BV, BS/TV és Conn paraméter értékei szignifikánsan magasabbak, míg a Tb.Th értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a csontpótló területeken a natív csontterületekhez viszonyítva. A BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot), Po(op) paraméterek esetén a natív és augmentált csontterületek nem mutattak különbséget (2. táblázat).

**2. táblázat:** A mikromorfometriai analízis eredményei. A statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbségeket fekete kiemeléssel jeleztük. Rövidítések: elemszám (N), csonttérfogat arány (BV/TV), csontfelszín-csonttérfogat arány (BS/BV), csontfelszín denzitás (BS/TV), trabekuláris vastagság (Tb.Th), trabekulák közti távolság (Tb.Sp), trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf), teljes porozitási arány (Po(tot)), nyitott porozitási arány (Po(op)), konnektivitás (Conn), one-way ANOVA teszt Bonferroni és Tukey HSD post hoc tesztekkel (#), Kruskal-Wallis teszt Bonferroni post hoc teszttel (##).

	vizsgálati csoport	N	átlag	szórás	P érték
<b>BV/TV</b>	natív csont - teszt	17	18,5008	10,1497	0,851 #
	augmentált csont - teszt	17	19,1761	8,2003	
	natív csont - kontroll	17	20,4003	10,5609	
	augmentált csont - kontroll	17	21,2211	10,0378	
<b>BS/BV</b>	natív csont - teszt	17	0,0215	0,0056	0,000 #
	augmentált csont - teszt	17	0,0297	0,0057	
	natív csont - kontroll	17	0,0213	0,0063	
	augmentált csont - kontroll	17	0,0270	0,0061	
<b>BS/TV</b>	natív csont - teszt	17	0,0038	0,0021	0,023 ##
	augmentált csont - teszt	17	0,0056	0,0022	
	natív csont - kontroll	17	0,0039	0,0016	
	augmentált csont - kontroll	17	0,0055	0,0024	

	<b>vizsgálati csoport</b>	<b>N</b>	<b>átlag</b>	<b>szórás</b>	<b>P érték</b>
<b>Tb.Th</b>	natív csont - teszt	17	218,0640	52,7430	<b>0,017 ##</b>
	augmentált csont - teszt	17	177,0196	28,4101	
	natív csont - kontroll	17	220,2552	58,7725	
	augmentált csont - kontroll	17	184,4137	45,6001	
<b>Tb.Sp</b>	natív csont - teszt	17	627,6184	238,2173	0,615 #
	augmentált csont - teszt	17	569,7924	269,8554	
	natív csont - kontroll	17	542,3623	234,8811	
	augmentált csont - kontroll	17	519,8590	242,8923	
<b>Tb.Pf</b>	natív csont - teszt	17	0,0043	0,0045	0,072 ##
	augmentált csont - teszt	17	0,0078	0,0066	
	natív csont - kontroll	17	0,0054	0,0046	
	augmentált csont - kontroll	17	0,0068	0,0050	
<b>Po(tot)</b>	natív csont - teszt	17	81,4992	10,1497	0,851 #
	augmentált csont - teszt	17	80,8239	8,2003	
	natív csont - kontroll	17	79,5997	10,5609	
	augmentált csont - kontroll	17	78,7789	10,0378	
<b>Po(op)</b>	natív csont - teszt	17	81,4899	10,1554	0,851 #
	augmentált csont - teszt	17	80,8136	8,2076	
	natív csont - kontroll	17	79,5864	10,5724	
	augmentált csont - kontroll	17	78,7685	10,0459	
<b>Conn</b>	natív csont - teszt	17	1040,3500	2104,7550	<b>0,000 ##</b>
	augmentált csont - teszt	17	2197,2400	1911,5760	
	natív csont - kontroll	17	603,6500	1045,0600	
	augmentált csont - kontroll	17	1988,9400	2158,4780	

#### 4.2.3. A szövettani és hisztomorfometriai vizsgálat eredményei

Összesen 34 csontbiopsziás minta hisztológiai vizsgálatát tudtuk elvégezni, melyből 17-17 tartozott a teszt illetve a kontroll csoportba. A szövettani értékelések alapján a csontpótoló területeken a csontpótló szemcsék fokozatos átépülése és felszívódása ment végbe. A vizsgált területeken a remodelling idegen test reakció és gyulladásra utaló folyamatoktól mentesen zajlott. Az allograft visszamaradt szemcséit újonnan képződött csont és velőőrök határolták. A metszetek hisztomorfometriai értékelése során az NB százalékos aránya  $44,89 \pm 9,49\%$  volt a teszt, és  $39,75 \pm 8,15\%$  a kontroll csoport esetén. A teszt csoport esetén az RG értékei  $12,52 \pm 6,25\%$ -t, az NMT értékei  $42,59 \pm 12,48\%$ -t mutattak. A kontroll csoport mintáiban az RG  $15,67 \pm 6,92\%$ -ban, az NMT  $44,58 \pm 13,35\%$ -ban volt jelen. A teszt és kontroll

csoport hisztomorfometriai eredményeinek összehasonlítása során egyik vizsgálati paraméter esetén sem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni

## **5. Következtetések:**

### **5.1. Következtetések a metaanalízis eredményei alapján**

- I. Az NMA eredményei arra engednek következtetni, hogy külső arcüregemelést követően 5-8 hónapos gyógyulási idők alkalmazása mellett a bioanyagok használata nem eredményez statisztikailag szignifikáns különbséget az NB mennyiségében az autológ csont alkalmazásához viszonyítva.
- II. A különböző bioanyagokat autológ csonttal vagy autológ sejtkoncentrátumokkal (BMC, PRP, PRF, stb.) együtt alkalmazva arcüreg-augmentáció céljából, a műtéti területen képződő új csont mennyisége meghaladhatja az autológ csontátültetéssel elérhető értékeket 5-8 hónapos gyógyulási idők mellett.
- III. Rövidebb gyógyulási protokollok alkalmazásánál az autológ csont gyorsabb remodelációs képessége továbbra is előnyös lehet. Ezzel szemben a csontpótló anyagok használatával jelentősen csökkenthető az arcüreg-augmentációhoz szükséges autológ csont mennyisége, ami kevésbé invazív műtéti beavatkozást és rövidebb műtéti időt eredményez.
- IV. Az NMA evidencia szintjét több tényezőre tekintettel is csökkentettük, így a közvetett összehasonlítások alapján levont következtetéseink igazolásához szükség lehet további randomizált klinikai vizsgálatokra, melyeket megfelelő hatásméret és egységes ellátási protokoll jellemez.
- V. 5 hónapnál rövidebb gyógyulási időszak esetén a rendelkezésre álló randomizált vizsgálatok alacsony száma nem tette lehetővé hálózati metaanalízis kivitelezését, ami a jövőbeni kutatások potenciális területe lehet.

### **5.2. Következtetések a klinikai vizsgálat és a rezonancia frekvencia analízis (RFA) eredményei alapján**

- I. A BoneAlbumin és A-PRF kompozit grafit külső arcüregemelést követően biztonságosan használható csontpótló anyag. A műtétet követően ödémán kívül egyéb postoperatív komplikációt nem



regisztráltunk, a páciensek értékelése alapján a műtéti megterhelés nem volt jelentős.

- II. Az augmentált területeken képződő csont minősége megfelelő fogászati implantátumok beültetésére 3 hónapos gyógyulási idő mellett is.
- III. A beültetett 53 fogászati implantátum közül, a gyógyulási folyamat során elvesztett 2 implantátumot leszámítva, mindegyik klinikailag sikeresnek tekinthető, ami 96,2%-os túlélést jelent átlagosan 1,5 évvel a protetikai ellátásuk után.
- IV. Mindkét gyógyulási csoportokban 8 héttel az implantátumok behelyezése után az ISQ értékek elérték a 70-et, ami megfelelő osseointegrációjukat jelzi. Az általunk alkalmazott kétlépcsős műtéti ellátás mellett ideális esetben 5 hónap gyógyulási idő elegendő lehet a külső arcüregemelés és az implantátumok terhelése között.

### **5.3. Következtetések a mikromorfometriai vizsgálataink (mikroCT) eredményei alapján**

- I. A BoneAlbuminnal és A-PRF-fel augmentált csont mikroszerkezetét a fokozatos felszívódást mutató residuális graftszemcsék körül elhelyezkedő vékony, lamellaris és hengeres NB trabekulák hálózata és kiterjedt velőűrök jelenléte jellemzi 3 és 6 hónap elteltével az arcüregemelést követően.
- II. A BoneAlbumin és A-PRF kompozit graftot a gyógyulás első 3 hónapjában nagymértékű átépülés jellemzi, mely ezt követően lelassul. A 3 és 6 hónapos gyógyulási időt követően vett augmentált csontminták mikromorfometriai paramétereit összehasonlítva nem tudunk a két csoport között különbséget kimutatni.
- III. 6 hónapnál hosszabb gyógyulási időre lehet szükség, hogy a csontpótoló területeken az újonnan képződött csonttrabekulák vastagsága (Tb.Th) elérje a natív csont értékeit.
- IV. A BS/BV, BS/TV és Conn paraméterek magasabb értékei az augmentált csoportokban a műtéti területen visszamaradt csontpótló szemcsék jelenlétéhez köthetők.
- V. A BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot) és Po(op) mikromorfometriai paraméterek esetén nem mutatható ki különbség a BoneAlbumin és A-PRF kompozit grafttal augmentált illetve natív csontterületek között.

#### **5.4. Következtetések a szövettani és hisztomorfometriai vizsgálataink eredményei alapján**

- I. A szövettani értékelések alapján a BoneAlbumin és A-PRF kompozit grafftal csontpótolt területeken a csontpótló szemcsék fokozatos átépülése és felszívódása figyelhető meg, mely idegentest reakció és gyulladásra utaló folyamatoktól mentesen zajlik. Az allograft visszamaradt szemcséit újonnan képződött csont és velőűrök határolják.
- II. A metszetek hisztomorfometriai értékelése alapján az augmentált területeken jelentős új csont képződés figyelhető meg mind 3 hónapos ( $44,89 \pm 9,49\%$ ), mind 6 hónapos ( $39,75 \pm 8,15\%$ ) gyógyulási időket követően.
- III. A teszt és kontroll csoport hisztomorfometriai eredményeinek összehasonlítása egyik vizsgálati paraméter esetén sem mutatott szignifikáns különbséget, ami alapján arra következtethetünk, hogy a kompozit graft átépülésének jelentős része a gyógyulási szakasz első 3 hónapja során végbemegy.

## **6. Saját publikációk jegyzéke**

### **6.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények**

Trimmel B, Gede N, Hegyi P, Szakács Z, Mezey G A, Varga E, Kivovics M, Hanák L, Rumbus Z, Szabó G. (2021) Relative performance of various biomaterials used for maxillary sinus augmentation. A Bayesian network meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 32: 2: 135-153. **IF: 5,977**

Trimmel B, Gyulai-Gaál S, Kivovics M, Jákob N P, Hegedűs C, Szabó B T, Dobó-Nagy C, Szabó G. (2021) Evaluation of the Histomorphometric and Micromorphometric Performance of a Serum Albumin-Coated Bone Allograft Combined with A-PRF for Early and Conventional Healing Protocols after Maxillary Sinus Augmentation: A Randomized Clinical Trial. *Materials*, 17: 9: 1810. **IF: 3,623**

### **6.2. A disszertációtól független közlemények**

Minya F, Trimmel B, Simonffy L, Dobó-Nagy C, Gyulai-Gaál S. (2021) Odontoma Removal and Oral Rehabilitation via Insertions of Albumin and Gentamycin Coated Bone Allograft and Dental Implants - A Case Report. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*, 33: 5: 26116-26120.

Minya F, Trimmel B, Simonffy L, Gyulai-Gaál S, Lacza Z, Dobó-Nagy C. (2021) Alveolar preservation with albumin and gentamycin-coated allograft after third molar tooth removal. *Applied Sciences-Basel*, 11: 2: 586. **IF: 2,679**

Trimmel B, Nagy Z, Gyulai-Gaál S. (2021) Új terápiás lehetőségek odontomák kezelésében: Esetismertetés. *Fogorvosi Szemle*, 114: 1: 26-30.

Kivovics M, Szabó B T, Németh O, Iványi D, Trimmel B, Szmirnova I, Orhan K, Mijiritsky E, Szabó G, Dobó-Nagy C. (2020) Comparison between Micro-Computed Tomography and Cone-Beam Computed Tomography in the Assessment of Bone Quality and a Long-Term Volumetric Study of the Augmented Sinus Grafted with an Albumin Impregnated Allograft. *Journal of Clinical Medicine*, 9: 2: 303. **IF: 4,241**

Simonffy L, Minya F, Trimmel B, Lacza Z, Dobó-Nagy C. (2020) Albumin-Impregnated Allograft Filling of Surgical Extraction Sockets Achieves Better Bone Remodeling Than Filling with Either Blood Clot or Bovine Xenograft. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 35: 2: 297-304. **IF: 2,804**

Gyulai-Gaál Sz, Minya F, Trimmel B, Simonffy L. (2019) Az implantológia helye a fogcsírahiányos esetek ellátásában. Fogorvosi Szemle, 112: 3: 77-81.

Jobbágy-Óvári G, Páska C, Stiedl P, Trimmel B, Hontvári D, Soós B, Hermann P, Tóth Z, Kerekes-Máthé B, Nagy D, Szántó I, Nagy Á, Martonosi M, Nagy K, Hadadi É, Szalai C, Hullám G, Temesi G, Antal P, Varga G, Tarján I. (2014) Complex analysis of multiple single nucleotide polymorphisms as putative risk factors of tooth agenesis in the Hungarian population. Acta Odontologica Scandinavica, 72: 3: 216-227. **IF: 1,030**