

Objektív módszerek az arc veleszületett rendellenességeit célzó sebészi kezelések értékelésében

Doktori tézisek

Nagy Krisztián

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Varga Gábor, egyetemi tanár, a MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Olasz Lajos, egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Dóri Ferenc, egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Gera István egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Boros Ildikó egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Becske Miklós, osztályvezető főorvos,
Ph.D.

Budapest, 2011

BEVEZETÉS

1. Archasadékok

Az archasadékok lényege az újszülött arcának minden rétegén áthatoló, a felső ajakpírnál kezdődő és a homlok felé irányuló, változó alakú, szélességű és kiterjedésű rendellenes nyílás, mely kívülről közvetlenül a szájüregbe vezet. Az ajak- és szájpadhasadékok gyakorisága 1/500-700. A világon 0,5 és 2,2% között mozog az archasadékosok incidenciája, gyakorisága rasszok szerint változik. A magyarországi incidenciája: 2.02%. Az archasadékok előfordulhatnak önálló ajakhasadékként, ajak és szájpadhasadék kombinációjaként, vagy önálló szájpadhasadékként, illetve szájpad-elégtelenségként. A szájpadhasadéknak rejtett formái is vannak, mint pl. a szubmukózus szájpadhasadék. A betegek mintegy 15-20 %-ában társul a hasadék valamilyen egyéb malformációval. Az arc más részein is előfordulhatnak hasadékok, mint például a szem, a fül, az orr, az orca és a homlok területén. Az archasadékok kialakulásában környezeti tényezők és genetikai faktorok egyaránt szerepet játszhatnak és játszanak is. Az izolált archasadékok, akár ajak-, akár szájpadhasadékról van szó, leggyakrabban a genetikai és környezeti tényezők kombinációjaként jönnek létre, tehát egy genetikailag fogékony egyént valamilyen károsító környezeti hatás ér, és ez vezet a hasadék kialakulásához.

2. Az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás objektív vizsgálata

Nincs egyetértés abban, hogy az orrdeformitások sebészi kezelésének esztétikai eredményét milyen egységes módszer szerint lehet kiértékelni. Ez pedig azt eredményezi, hogy több centrum eredményeinek összehasonlításából származó, egységes értékelés nehézkes.

2.1. Antropometriai analízisek

A hasadékos orrdeformitás elemzésének több módszerét írták le, ilyen a direkt vagy indirekt antropometriai analízis, a kérdőíves értékelés, az egy-, két- vagy háromdimenziós számítógépes analízis. A direkt antropometriai analízis során a vizsgálandó személy arcán kijelölt pontok illetve anatómiai struktúrák paramétereit (vertikális és horizontális távolságok, szögek) közvetlenül, a beteg jelenlétében mérik meg. Bár a direkt antropometriai vizsgálatok pontos és alapos vizsgálati eljárások, nehéz megismételni őket, főleg, ha nagyszámú betegnél kell ezt megtenni. Ezenkívül, gyakorlatilag lehetetlen több centrum eredményeinek összehasonlítása, mivel a mérést

végző személyzet illetve infrastruktúra és/vagy a betegek szállítása megoldhatatlan a való életben. Az indirekt antropometria vagy "fotogrammetria", mikor az antropometriai mérések nem közvetlenül a beteg arcán, hanem a betegről készült fényképen történnek, kiküszöböli ezeket a problémákat. Az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás műtéti korrekciójának hosszú távú eredményességét leggyakrabban indirekt antropometriai módszerekkel vizsgálják. Az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás antropometriai analizisére gyakran veszik igénybe kifinomult számítógépes szoftverek és digitális analitikai módszerek segítségét is. Ezek drága hardveres és szoftveres háttérrel igényelnek. Emiatt ezen módszerek egy adott centrumon kívüli alkalmazása gyakorlatilag lehetetlen.

2.2. Kérdőívek

Ha sok paramétert kell megvizsgálni egy teljes analízishez, könnyen felmerül a kérdés, melyik paramétert milyen súllyal kell számításba venni. Ezért lényeges kérdés, hogy a sebészek nézőpontjából végzett vizsgálatok a laikusoknak, az archasadékos betegek szüleinek (a legkritikusabb értékelők) is értékelhető választ adnak-e. A kérdőívekre alapuló felmérések azonban eddig csak a sebészek, fogszabályzók, illetve a szakszemélyzet (nővérek, logopédusok, dietetikusok) szubjektív értékelését vizsgálták. Ők viszont nem mentesek az előképzettségükből, tapasztalatukból, és a betegek szakmai megítéléséből fakadó megfigyelési hibáktól (observational bias).

3. Hemifaciális mikroszómia

3.1. Általános jellemzők

A hemifaciális mikroszómiaival (HFM) született gyermekek érintett arcfelület kisebb és fejlődésében elmaradott. A leggyakrabban érintett rész általában a fül és az állkapocs, de a szem és a nyak is érintett lehet. Gyakran az egyébként normális külsejű fül előtt kis bőrfüggelékkeket (skin tags) figyelhetünk meg. A HFM az arcot érintő második leggyakoribb fejlődési rendellenesség, az ajak-, és a szájpadhasadék után. Előfordulási gyakorisága 1/3500-6000. Az elváltozás az esetek 10%-ában kétoldali.

3.2. A HFM klinikai osztályozása

A HFM klinikai jellemzésére többféle osztályozási rendszert dolgoztak ki, mint a SAT (Skeletal, Auricular and Soft tissue), OMENS (Orbit, Mandible, Ear, Facial nerve, Soft tissue), OMENS-Plus (az extra-kraniofaciális anomáliákat is figyelembe vevő) osztályozási rendszer. A sebészeti szempontból legpraktikusabb, a kezelési terv felállításához kitűnően alkalmas rendszer a Pruzansky-Kaban-féle típusba sorolás.

I. típus: Az állkapocs és az állkapocsízület minden anatómiai összetevője

kifejlődött és alakja normális, de az ellenkező oldalhoz képest, változó mértékben hipoplasztikus.

II.A típus: A ramus mandibulae, a processus muscularis és condylaris kifejlődött, de alakja abnormális. A szájnyitás nem korlátozott.

II.B típus: A ramus mandibulae hipoplasztikus, és jelentős alaki és helyzeti eltérést mutat, a normálishoz képest mediálisan és antero-inferior irányban elmozdulva található. A halántékcsonttal nem érintkezik, nem alakul ki artikuláció. A szájnyitás korlátozott.

III. típus: A ramus mandibulae, a processus condylaris és a TMI nem alakul ki. A m. temporalis és a m. pterygoideus lateralis, még ha ki is alakul, nem tapad a csökevényes állkapcsón. Jelentős szájnyitási korlátozottság jellemzi.

3.3. Az oszteodisztrakció szerepe a HFM kezelésében

Több kraniofaciális sebészeti centrum szerint az oszteodisztrakció hatékonyan és biztonságosan alkalmazható eljárás. Segítségével hemifaciális mikroszómiával rendelkező gyermekeknél mind a mandibula ramusának magassága, mind a mandibula testének hossza növelhető. 1995 óta az oszteodisztrakciót rutinszerűen alkalmazzák kraniofaciális deformitások kezelésére. Nemcsak felnőttek, hanem a szekeletális növekedésüket még be nem fejezett gyermekek esetében is teret nyert az oszteodisztrakciós eljárások alkalmazása, annak reményében, hogy az a csontszövetek mellett a lágyrészek szöveti regenerációját is serkenti. Extraorális és intraorális sebészeti technikákat és oszteodisztrakciós készülékeket fejlesztettek ki és alkalmaznak. Az utóbbi évek utánkövetéses vizsgálatai azt mutatták, hogy a korai, a maradófogazat kialakulásának ideje előtti disztrakció sok esetben nem hoz kielégítő eredményt, és különböző mértékű relapszus jöhet létre, akár a kezdeti szekeletális deformitás teljes újbóli megjelenésével. Nemcsak a csontos deformitások, hanem a lágyrészek augmentációjának eredménye is eltűnhet, és a műtéti technikákhoz kapcsolódó, a lágyrészeket érintő szövődmények (gyulladás, hegesedés) is színezhetik a klinikai képet.

3.4. A hemifacialis microsomia sebészeti kezelésének objektív vizsgálata – az Evidence Based Medicine segítségével

AZ EBM a legjobb adatok tudatos, nyílt alkalmazása konkrét klinikai helyzetben. A különböző típusú klinikai vizsgálatokat az EBM módszertana megbízhatóságuk alapján meghatározott hierarchiába rendezi. A sebészeti irodalomban a legtöbb eredeti közlemény egyszeri esetbemutató (case study), vagy eset-sorozat (case series), azaz nem prospektív, randomizált vizsgálatok eredményeit tartalmazza. A különböző összefoglalók pedig nem szisztematikus összefoglalók (systematic review), hanem a szakterület egy-

egy neves képviselőjének áttekintését tartalmazzák (expert opinion). Nagyon gyakran előfordul, hogy egy adott klinikai kérdésre, problémára nincs RCT-ből származó válasz. Ennek ellenére ezeken az orvosi területeken is lehet bizonyítékokon alapuló gyakorlatot folytatni. A definíció értelmében ugyanis az EBM a létező legjobb információ alkalmazását jelenti, - azaz a rendelkezésre álló legmagasabb szintű bizonyíték megkeresését. A komplex kongenitális kraniofaciális malformációk sebészi korrekciója ugyanígy kielégítő klinikai bizonyítékokon kell, hogy alapuljon, még akkor is, ha a kezelés biztonságos, egyszerű, hatékony és csökkenti a morbiditást. Ez különösen igaz akkor, ha a kezelést gyermekeken, esetleg csecsemőkön alkalmazzák. 2002-ben megjelent egy összefoglaló tanulmány, amelyik a hemifaciális mikroszómia kezelésében alkalmazott oszteodisztrakciós kezelések eredményességét elemezte. Ez a tanulmány azt javasolta, hogy HFM esetén a korai oszteodisztrakciót követő növekedési potenciál objektív vizsgálatához, és az eljárás hatékonyságának bizonyításához prospektív vizsgálatokat kellene végezni. Ezekbe a vizsgálatokba megfelelő számú és azonos patológiájú beteget kell bevonni, akik hasonló kezelésben részesültek, az utánkövetési időnek legalább a növekedés befejeztéig kell tartania, valamint a klinikai vizsgálatokhoz standard vizsgálati módszereket kell alkalmazni. Ilyen elemzések, utánkövetéses vizsgálatok nem készültek napjainkig sem.

CÉLKITŰZÉSEK

Céljaink az alábbiak voltak:

Egy átfogó, klinikailag releváns elemző módszer kidolgozása, amely segítségével az orr formája és szimmetriája digitális indirekt antropometria segítségével objektívan vizsgálható. Az elemzés kiterjedt az orr intrinzik, intranazális szimmetriájára, illetve az extranazális szimmetriára. Ez utóbbi alatt az orr szimmetrikus elhelyezkedését értjük az arc egészében, illetve az arc többi struktúrájához képest. Az analízis célja az volt, hogy lehetővé tegye a megbízható, megismételhető, helytől és időtől független, objektív vizsgálatokat, és így biztosítsa több sebészeti centrum beteganyagának, illetve különböző sebészi technikáknak vagy sebészek eredményeinek szisztematikus összehasonlítását (multi-centre study).

Az antropometriai vizsgálatok gyakori jellemzője, hogy bár alaposan, részletesen és igen objektíven mérnek különböző (gyakran igen számos) paramétereket, ezek klinikai relevanciája illetve az esztétikai eredmény megítélésében betöltött szerepük és súlyuk mégis csekély. Ennek elkerülése

érdekében a legkritikusabb, de nem szakértő személyek körében kérdőíves klinikai kutatást végeztünk, hogy az archasadékokhoz társuló orrdeformitások specifikus sajátosságait, melyeket az orranalízis egyenként mért, klinikailag súlyozzuk. A vizsgálati kört az archasadékos gyermekek szülei adták.

A hemifaciális mikroszómia kezelésében az oszteodisztrakció ellentmondásos eredményeket hozott. Ennek az új sebészi technikának objektív értékelésére a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine) legmagasabb szintű formáját vettük igénybe. Az 1992 és 2008 közötti, a témában megjelent, releváns orvosi irodalom áttekintésével (systematic review) összefoglaltuk a hosszútávú utánkövetéses vizsgálatok eredményeit. A fenti klinikai vizsgálatok elemzésében elsősorban arra fektettük a hangsúlyt, hogy megállapítsuk, HFM esetében a mandibula méreteinek növekedése mennyire tekinthető állandónak hosszú távon akkor, ha az oszteodisztrakció a szeptális érettség ideje előtt került alkalmazásra.

MÓDSZEREK

1. Az ajakhasadékhöz társuló orrdeformitás analízise

Az antropometriai vizsgálatok pontossága megegyezik, ha közvetlenül az arcon (direct anthropometry) vagy fényképeken végezzük a méréseket (indirect anthropometry vagy “photogrammetry”). Nem könnyű a távolságok és főleg a szögek pontos mérése a fényképeken, és még ennél is nehezebb ezek objektív összehasonlítása. Ezt a megfigyelési hibát (observation bias) úgy lehet kiküszöbölni, hogy a fényképeken történt elsődleges mérésekből dimenzió nélküli aránypárokat állítunk fel.

1.1. Antropometriai pontok, segédparaméterek és referenciavonalak

Az orranalízis elsődleges pontjainak az arc és az orr jól ismert antropometriai pontjait választottuk, amiket korábban már az arc klinikai elemzéséhez többen alkalmaztak. A bal és jobb oldali *pupilla inferior* pontok (Pu_r és Pu_l) a pupillák körvonalának legalsó pontjai. További elsődleges antropometriai pontnak jelöltük ki a következő pontokat: jobb és bal *endocanthion* (En_r és En_l), jobb és bal *pronasale* (Pn_r és Pn_l), jobb és bal *alare* (Al_r és Al_l), jobb és bal *subalare* (Sa_r és Sa_l), jobb és bal *nostril tip* (Nt_r és Nt_l), jobb és bal *nostril base* (Nb_r és Nb_l), jobb és bal *nostril mediale* (Nm_r és Nm_l) és jobb és bal *nostril laterale* (Nlr és Nll). Az elsődleges antropometriai pontokat felhasználva, antropometriai segédparamétereket (referenciavonalakat, pontokat, tengelyeket és szögeket) szerkesztettünk. Ilyen az analízis horizontális referenciavonala, a bipupilláris vonal, amit a

pupilla inferior (Pu) pontok összekötésével hoztunk létre, és a függőleges referenciavonal, az arc középvonala, amit úgy határoztunk meg, mint a bipupilláris vonalra merőleges vonal, az endocanthion pontok közötti távolság felező merőlegese. További segédparaméterek: Pn_r - Pn_l vonal, szerkesztett pronasale (PnC), En_r - En_l vonal, Al_r - Al_l vonal, Sa_r - Sa_l vonal, Nm_r - Nm_l vonal, és a nostril négyszögek. Ezeket az elsődleges segédparamétereket (amiket tényleges antropometriai pontok segítségével alkottunk) felhasználva újabb, másodlagos antropometriai paramétereket alkottunk. Ezek a következők voltak: a PnC - Nm_r - Nm_l - Sa_r - Sa_l vonal (a kolumella tengelye), a jobb és bal orrlyuk hosszanti tengelye, az Nt_r - Nm_r - Nb_r - Nl_r terület, és a Nt_l - Nm_l - Nb_l - Nl_l terület.

1.2. Antropometriai mérések és aránypárok

Minden mérés a vízszintes vagy a függőleges referenciavonal felhasználásával történt.

- vertikális mérések: orrcsúcs projekció, orrlyuk magasság, orrlyukak legfelső pontjának távolsága a bipupilláris vonaltól
- horizontális mérések: az endocanthion pontok távolsága, az orrcsúcsot meghatározó pontok távolsága (ha abból kettő volt), az orrlyuk szélessége, a midalaris távolság, az orr teljes szélessége, az orralap szélessége, és az alare pontok endocanthion vonalaktól mért távolsága
- anguláris mérések: a kolumella deviációja, az orralap inklinációja, az orrlyukak angulációja

Az orr intrinzik, intranazális szimmetriájának meghatározásához a következő aránypárokat vettük igénybe: az orr magasságának és szélességének aránya, a midalaris távolságok aránya, az orrlyukak magasságának aránya, az orrlyukak szélességének aránya, az orralap és az orr teljes szélességének aránya, az orrlyukak hossz tengelye és az arc középvonala által bezárt szögek aránya és az orrlyukak aszimmetriájának aránya.

Az orr az arc egészében elfoglalt helyzetének, extranazális szimmetriájának meghatározásához a következő aránypárokat vettük igénybe: az alare pontok és az endocanthion vonalak közötti távolságok aránya, - a jobb és bal orrlyuk legfelső pontjának és a bipupilláris vonal közötti távolságok aránya az endocanthion pontok távolságának és az orr teljes szélességének aránya.

1.3. A mérések megbízhatósága

Az előbbieken leírt módszer szerint analizáltuk két archasadék-sebészeti kétoldali ajakhasadék miatt operáltak. Az egyik csoportban olyan betegek voltak, akiknél az ajakhasadék zárásakor nem történt primér orrplasztika (Prof. Perko anyaga Zürichből), a másik csoportban lévő betegeknél az

ajakhasadék zárásakor primér orrplasztika is történt (Prof. Mommaerts anyaga Brugge-ből). A módszer mérési hibáját intra-observer és inter-observer megbízhatóság szempontjából vizsgáltuk. Vizsgálatunkban az intraclass korrelációs koefficiens-t alkalmaztuk az intra-observer és inter-observer megbízhatóság ellenőrzésére, mivel ennél nem jelentkezik a kisszámú minta hibája, mint a Pearson-féle korrelációs koefficiensnél, ami hajlamos a valódi korreláció túlbecslésére.

2. Klinikai relevancia meghatározása – kérdőíves vizsgálat

2.1. A kérdőív kialakítása

Az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitást leginkább jellemző 10 aspektusról, egyenként, stilizált rajz készült, amikhez magyarázatot fűztünk és A-tól J-ig bejelöltünk. Az orrdeformitást jellemző sajátságokat a kidolgozott orranalízis szerint mért aránypárokhoz társítottuk. A kérdőívet unilaterális és bilaterális ajakhasadékkal született gyermek szüleinek küldtük ki (“cleft parents”). A szülőket arra kértük, hogy rangsorolják a fent megnevezett 10 jellemző sajátságot aszerint, hogy számukra mennyire döntően határozza meg az az orrdeformitást (esztétikailag mennyire zavaró). Arra kértük őket, hogy 1-es számmal jelöljék a leginkább, és 10-es számmal a legkevésbé zavaró sajátságot. 2 hónappal később újra elküldtük ugyanezt a kérdőívet ugyanazon szülőknek.

2.2. Kiértékelés

A visszaérkezett kérdőívek rangsorolását táblázatokban összegeztük – külön az unilaterális, külön a bilaterális ajakhasadékos gyermekek szüleinek értékelését. Ezután az egyes sajátságok “helyezésének” értékeit összeadtuk, és így egy összesített rangsort alkottunk. Ezt az értékelést és összesített rangsorolást elvégeztük mindkét kérdőív esetében.

2.3. Megbízhatósági teszt

Az intra-observer és inter-observer megbízhatóság meghatározásához az intraclass korrelációs koefficiens-t használtuk, aminél nem jelentkezik a kisszámú minta hibája, mint a Pearson-féle korrelációs koefficiens esetében.

3. A hemifacialis microsomia kezelésének analízise

3.1. Keresési stratégia

A releváns publikációkat a következő elektronikus adatbázisokban kerestük:

- ♣ PubMed (1992 és 2008 augusztusa között)
- ♣ Cochrane (1992 és 2008 augusztusa között)
- ♣ MEDLINE (1992 és 2008 augusztusa között)

A keresési mód és a vizsgált adatbázisok kiválasztása az egészségügyi tudományokban jártas, tapasztalt könyvtáros segítségével történt.

A végül kiválasztott keresési szekvencia a következő volt: (((("Osteogenesis, Distraction"[Mesh])) OR ((distraction osteogenesis OR distraction OR osteodistraction OR osteogenic distraction)))) AND (((("Facial Asymmetry"[Mesh])) OR ((Hemifacial microsomia OR hemifacial Microsomia OR hemifacial hypoplasia OR hemifacial hypoplasia OR craniofacial microsomia)) OR ((Goldenhar* OR otomandibular dysostosis OR Oculoauriculovertebral Dysplasia OR Oculo-auriculo-vertebral Dysplasia OR OAV Dysplasia OR Oculoauriculovertebral Spectrum OR Oculo-auriculo-vertebral Spectrum OR OAVS OR Facioauriculovertebral Sequence OR Facio-auriculo-vertebral Sequence OR FAV Sequence)))) AND (("2002/08/01"[PDat] : "2008/08/01"[PDat])) AND (("2002/08/01"[PDat] : "2008/08/01"[PDat]) AND (Humans[Mesh])).

3.2. Kiválasztási kritériumok

Prospektív és retrospektív csoportos vizsgálatokat vettünk be a vizsgálatunkba. Azokat a publikációkat vizsgáltuk, ahol az egyszerű, korai, egyoldali disztrakciós oszteogenezist a szkeltális maturáció előtti időben alkalmazták a mandibula korrekciójára hemifaciális mikroszómiaval rendelkező betegeknél, és az utánkövetés ideje hosszabb volt, mint az aktív oszteodisztrakciós (nyújtási) szakasz. Nem zártunk ki publikációkat a közlemény eredeti nyelve miatt.

3.3. Adatnyerési eljárás

A kiválasztott publikációk további elemzése két független vizsgáló által történt, és ők a vizsgálati eljárás végén egyeztettek. Először a kiválasztott publikációk absztraktjait végigolvastuk, az adott vizsgálatban szereplő betegek számának figyelembevétele nélkül. Kétoldali kraniofaciális deformitással rendelkező betegeket (nincs aszimmetria) és esetismertetések kizártunk a vizsgálatból. Azokat a publikációkat, amelyek az absztraktok elemzése alapján megfeleltek a kritériumoknak, vagy amelyeknél az absztrakt nem adott elég támpontot a teljes értékeléshez, teljes szöveges formájukban megszereztük. Ha egy publikáció nem közölt objektív adatokat minden egyes betegről, akkor csak azokat az egyes betegeket vettük be a vizsgálatunkba, akiről rendelkezünk ilyen adatokkal.

EREDMÉNYEK

1. Az ajakhasadékhhoz társuló orrdeformitás analízise

A zürichi és a brugge-i beteganyagból is 8-8 esetet választottunk ki az analízis során. A két minta teljes körű elemzése után az értékeket és az egyes

aránypárokat táblázatban összefoglaltuk.

1.1. Intra-observer megbízhatóság

Az 1 hónapos intervallummal megismételt mérések során az intra-observer megbízhatóság statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (átlag ICC=0,994 $p<0,05$).

1.2. Inter-observer megbízhatóság

Az inter-observer megbízhatóság esetén is statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk (ICC=0,893 $p<0,05$).

2. Kérdőíves vizsgálat

2.1. Az egyoldali archasadékos betegek rangsor-statisztikája

Az unilaterális ajakhasadékos gyermekek vizsgálata azt mutatta, hogy náluk a legzavaróbb deformitásnak az orr középvonalbeli eltéréseit tartják a megkérdezettek. Fontos és szembeötlő eltérésnek az orrcsúcs deformitása és az orr magasság és szélesség arányainak szabálytalanságai bizonyultak még. Az orrlyukak magasságbeli és formai eltérései bizonyultak a legkevésbé fontos szempontnak.

2.2. A kétoldali archasadékos betegek rangsor statisztikája

Bilaterális ajakhasadékos gyermekek esetében a legfontosabb aspektusnak az extranazális aszimmetria tűnt, ha az orr nem az arc középvonalában helyezkedett el, ezt követte az orrszárnyak aszimmetrikus volta. Kevésbé fontosnak tekintették az orrlyukak magasságbeli eltéréseit. Legkevésbé fontosnak az orrlyukak szélesség- és alakbeli eltérései mutatkoztak az orr két oldalán.

3. Az oszteodisztrakció HFM kezelésében betöltött szerepének szisztematikus vizsgálata

13 publikáció felelt meg mindenben a kiválasztási kritériumoknak. Ezeket a publikációkat részletesen áttekintettük és a benne felsorolt adatokat összegeztük a következő szempontok szerint: az utánkövetés idejének hossza, a betegek száma, a betegek kora, a betegek Pruzansky-Kaban féle típusa, a vizsgálati módszer és annak esetleges validálása, valamint a vizsgálat evidencia szintje, hosszú távú stabilitás és komplikációk.

MEGBESZÉLÉS

1. Az ajakhasadékhhoz társuló orrdeformitás analízise

Az ajakhasadékhhoz társuló orrdeformitás első részletes antropometriai analízise Farkas és Lindsay nevéhez fűződik. Az általuk ismertetett egyszerű antropometriai analízis használhatónak bizonyult az orrdeformitás illetve az azt célzó műtéti beavatkozások jellemzésére és az eredmények

összehasonlítására. Ez a vizsgálat jelentős eltéréseket mutatott és főleg objektívizált az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás és a normál orr között. Ez az analízis mutatott rá, hogy az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás nem szövethiány és hipoplázia eredménye, hanem azt a normális méretű és minőségű orrporcok rendellenes helyzete okozza. Ez a tanulmány további antropometriai vizsgálatokat indított el. Sajnos a számos analízis közül csak igen kevés bizonyult valóban objektívnak és alkalmasnak arra, hogy több centrum vagy sebész beteganyagát össze lehessen hasonlítani velük. Több analízis fő hátránya, hogy az orrforma jellemzésének és a méréseknek alapjául a subnasale pont szolgált. Ennek a pontnak a frontális vagy szubmentális-vertikális nézetben való azonosítása azonban nehézkes, és igen pontatlan.

Az indirekt antropometria vagy "fotogrammetria", nagyszerűen megfelel a arc klinikai analízisére. Az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás műtéti korrekciójának hosszú távú eredményességét ezért sokkal inkább indirekt antropometriai módszerekkel vizsgálják. 1985-ben Pigott megállapította, hogy ha sebészi eredményeket vizsgálunk, akkor sokkal alkalmasabb az orrot alsó nézetből elemezni. Ennek a nézetnek a "basilar view" („worm's eye view”) nevet adta, de ez teljes mértékben megegyezik a mi vizsgálatunkban alkalmazott szubmentális-vertikális nézettel. Egy másik indirekt antropometriai vizsgálatban mérési értékek arányait használták, hogy két különböző sebészi technika eredményeit összehasonlítsák. Megállapították ugyanis, hogy a fotogrammetria során nem lehet a mérések abszolút értékeit figyelembe venni, csak akkor ha minden fénykép azonos nagyítással készült. A szögek mérése és a lineáris mérések arányainak felállítása azonban alkalmas módszer, hiszen ebben az esetben a nagyítás nem befolyásolja az értékeket. Az indirekt antropometriai analízisekben a subnasale és pronasale pontokat használták elsődleges paraméternek, ami a mérési eredmények pontatlanságát eredményezheti, ez pedig téves következtetésekhez vezethet. Máskor a mérések alapját képező horizontális referenciavonal volt nem megbízható.

Az általunk kidolgozott analízis, melynek segítségével az orr-aszimmetria leírható, indirekt antropometriára, "fotogrammetriára" épül. Az indirekt antropometria fő előnye, hogy lehetővé teszi eltérő betegcsoportok, illetve sebészi technikák eredményeinek összehasonlítását – mindezt térben és időben elkülönítve. Az indirekt antropometriai vizsgálatot standard módon készített fényképeken végeztük, csak szubmentális-vertikális nézetből készített fényképeket használtunk. Az általunk kidolgozott orranalízisben

csak régóta alkalmazott, általánosan elfogadott antropometriai pontokat használtunk, és az összes másodlagos antropometriai paramétert ezekre alapozva hoztuk létre. Nem alkalmaztuk azokat az antropometriai pontokat, amik nem alkalmasak az indirekt analízisekben való használatra. Ilyen pl. a subnasale, ami mégis, meglepő módon, az indirekt antropometriai analízisekben az egyik leggyakrabban használt pont. Ez a pont azonban a szubmentális-vertikális nézetben készült fényképeken igen nehezen és csak pontatlanul azonosítható. A másik struktúra, aminek használatát kiküszöböltük, a pronasale volt. Az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás egyik gyakori jellemzője a kettős orrcsúcs (double-tip deformity), amikor nem egy hanem két pronasale azonosítható. Ilyenkor a hagyományos elemzések, amelyek a pronasale – subnasale vonalat tekintik a kolumella tengelyének, alkalmatlanok a kolumella deviációjának leírására. Ezért, ha az elemzésünk során bifid orrcsúcsot kellett jellemeznünk, egy másodlagos, virtuális pronasalét hoztuk létre a két létező pronasale segítségével. A kolumella tengelyét ennek alkalmazásával és a subnasale pont figyelmen kívül hagyásával szerkesztettük meg.

Vizsgálatunkban csak dimenzió nélküli paramétereket, aránypárokat és indexeket alkalmaztunk a sebészi technikák eredményeinek összehasonlítására, hogy kiiktassuk a fényképek készítésének, minőségének és nagyításának különbségéből adódó megfigyelői hibákat (observation bias). Ezenkívül, az orr szimmetriáját nemcsak az orr intrinzik struktúráinak és jellemzőinek figyelembe vételével határoztuk meg, hanem tekintettel voltunk az orr extranazális szimmetriájára is, mely alatt az orr szimmetrikus elhelyezkedését értettük az arc egészében, illetve az arc többi struktúrájához képest. Az orrlukak formájának elemzésére külön eljárást alkalmaztunk, mivel ezt tekintik az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás legérzékenyebb indexének .

2. A klinikai relevancia megállapítása - súlyozás kérdőíves felmérés alapján

Az archasadékok komplex ellátását értékelő klinikai vizsgálati módszerek között nagyon ritkán használtak olyat, ahol kérdőívek segítségével, nagyszámú vizsgáló személy bevonásával igyekeztek választ kapni sebészi technikák eredményének értékelésére. Ezekben a vizsgálatokban a betegekről készült fényképeket és indirekt vizsgálati módszert használtak, ugyanúgy, mint a mi vizsgálatunk során. Azonban ezek a vizsgálatok az archasadékos gyermekek ellátására specializálódott szakszemélyzet értékelését tartalmazták, és a legjobb(szebb) sebészi eredmény kiválasztását

célozták. Ezek az értékelések egyáltalán nem differenciáltak az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás egyes jellemzői között, és nem tettek kísérletet arra, hogy klinikailag súlyozzák, melyik a legszembeötlőbb, legzavaróbb aspektus. Az általunk felállított vizsgálat nemcsak ezeknek a kérdéseknek a megválaszolását eredményezte, hanem a válaszokat azoktól a laikusoktól kaptuk, akik a legkritikusabban, legközelebről és leghosszabb ideig szemlélik az archasadékos gyermekeket, azonban nincs szaktudásuk – nevezetesen a szülőktől (cleft parents). Kérdőívünk az ajakhasadékhoz társuló orrdeformitás legjellegzetesebb intranazális és extranazális aspektusait sorolta fel, amik objektívan leírhatók és mérhetők az előbbieken leírt digitális, indirekt antropometriai analízisünkkel. Ez a kérdőíves vizsgálat most az egyes jellemzők klinikai súlyát igyekezett meghatározni. A vizsgálatunk azt mutatta, hogy mind az uni-, mind a bilaterális ajakhasadék esetén a legszembezőkőbb aspektus az orr aszimmetrikus pozíciója az arc egészében, ami arra utal, hogy ez tűnik fel leghamarabb, még ha az arcot csak messziről, felületesen tekintjük is meg. Emiatt a klinikai és műtétechnikai szempontból legfontosabb üzenet, hogy az orr helye az arc közepén van, és az ilyen jellegű eltérés korrekciója elsődleges szempont kell, hogy legyen a sebészi korrekciókor. Megjegyzendő, hogy a bilaterális orrdeformitás esetén az intranazális szimmetria – a deformitás bilaterális voltának köszönhetően – gyakran igen jó. A plasztikai sebészi beavatkozások mégis intranazális aspektusok (a kolumella kiegyenesítése, az orrlyukak formájának anatómikusabbá tétele, az orr projekciójának növelése és szélességének csökkentése) korrekcióját célozzák, ami ebben az esetben nem célravezető.

3. Az oszteodisztrakció szerepének szisztematikus értékelése a HFM kezelésében

A tudományos irodalom kritikus elemzése azt mutatta, hogy az egyszeri, korai DOG alkalmazása a HFM esetében klinikai bizonyítékokkal nem megfelelően alátámasztott. Az eddig megjelent, ilyen témájú vizsgálatok ugyanis mind összehasonlítás nélküli esetsorozatokat voltak, amik a sebészeti klinikai bizonyítékok hierarchiájában az utolsó előtti helyen állnak. Kutatásunk során nem találtunk olyan vizsgálatot, amelyik a még növekedésben lévő, vagy esetleg csecsemőkorú beteganyagban végzett DOG eredményét a növekedés befejezte után, pubertás utáni korban is ellenőrizte volna.

Az eddig megjelent vizsgálatok meglepően kevés beteget mutatnak be. Nagy sebészeti központok is csak 30-nál kisebb létszámú betegcsoportot

vizsgáltak a HFM-es esetsorozataikban. A HFM-es klinikai vizsgálatokat jellemző másik hiba, hogy pl. egy esetsorozatban 27 beteg közül csak egynek volt valódi, veleszületett HFM-je, a többieknek mind szekunder arcaszimmetriája (pl. TMI ankylosis) volt. Az eddigi utánkötéses vizsgálatok összesen csak 115 dokumentált esetet tudtak bemutatni, ahol az oszteodisztrakció primér HFM-val rendelkező betegnél került alkalmazásra. Ez pedig azt jelenti, hogy ezeknek a klinikai vizsgálatoknak nem elég erős a bizonyító erejük (underpowered studies).

A témában megjelent utánkötéses vizsgálatok megtervezése, elrendezése és kivitelezése sem volt megfelelő. Egyik sem különítette el a vizsgált betegeket koruk vagy legalább fogazati státuszuk alapján (tej-, váltó-, maradó fogazat). A tanulmányok túlnyomó többsége még a különböző Pruzansky-Kaban típusba sorolható betegek esetében látott sebészi eredményeket sem differenciálta, illetve nem jelezték, hogy a betegek melyik típusba tartoztak. Az individuális vizsgálatok eredményeinek összefoglalása és főleg összehasonlítása nehézkes, mivel majdnem mindegyik vizsgálat különböző metodikát használt. Komoly hátrány, hogy ezt a komplex kraniofaciális fejlődési rendellenességet jellemző 3D arcaszimmetriát – egy kivételével – minden vizsgálat 2D módszerrel igyekezett elemezni. Egyedül Huisinga-Fischer (2003) alkalmazott volumetria vizsgálatokat. Korábban többen feltételezték, illetve a klinikai eredményeik alapján azt állították, hogy az oszteodisztrakció hatására HFM-ben nemcsak a csontos, hanem a lágyrész struktúrák is „növekedésnek indulnak”. Az egyetlen volumetria vizsgálat azonban, amelyik objektív módon vizsgálta a 3D arcdeformitást, nem mutatott ki pozitív irányú változást az érintett oldali lágyrész-defektus terén. Az előzőekben említett klinikai vizsgálatok egyike sem validálta az alkalmazott metodikát, és csak három esetben találtunk valamilyen utalást a metodika megbízhatóságára vonatkozóan.

Az oszteodisztrakció hatékonyságát valamennyi vizsgálat a mandibula oszteodisztrakció által megnövelt méreteinek hosszú távú állandóságára alapozta. Kiábrándító képet kapunk a hosszú távú stabilitást tekintve. Bár az utánkötéses vizsgálatok több, mint 50%-a azt a következtetést vonta le, hogy az utánkötési időszak végén a mandibula méretei stabilnak mutatkoztak, ezek a megállapítások csak rövid távú utánkötés során bizonyultak helyesnek, vagy nem objektív vizsgálati metodika eredményeként mondták ki őket. A Pruzansky-Kaban IIB és III típusú malformáció esetében egyértelműen relapszus volt látható, vagy „okklúziós katasztrófa” alakult ki, ami újabb műtétet tett szükségessé. Még azokban a

vizsgálatokban is, ahol a szubjektív, klinikai analízis stabil posztdisztraktációs eredményt mutatott, az objektív mérések relapszust igazoltak. Az arc-szimmetria hosszú távú korrekcióját tekintve, de különösképpen az érintett oldali ramus mandibulae magasságát vizsgálva, az objektív vizsgálati metodikák kiszámíthatatlan, erősen ingadozó eredményességet mutattak. Az egyetlen 3D vizsgálati metodikát alkalmazó vizsgálat pedig 3 év után az arc egészét érintő, és időben progresszív relapszust mutatott ki.

Ha az oszteodisztraktáció hosszú távú eredményességét vizsgáljuk a HFM sebészi kezelésében, akkor nagyon fontos, hogy éles különbséget tegyünk két jelenség között. Az egyik jelenség a sebészi relapszus - a sebészileg kialakított és megnyújtott kallusz méretének csökkenése a konzolidációs fázis (a disztraktor eltávolítása) után. A másik jelenség az érintett oldali ramus mandibulae intrinzik növekedési retardációja, és emiatt az arc-aszimmetria ismételt kialakulása. Néhány klinikai vizsgálat elkülönítette, illetve azonosította ezeket a jelenségeket, a többség azonban nem. Azon vizsgálatok túlnyomó többségében, amik objektív, megbízható elemzési metodikákat alkalmaztak, egyértelműen kimutatható volt a sebészi relapszus. Az egyetlen, az oszteodisztraktáció után kialakult csontállomány 3D volumetriai elemzését végző vizsgálat a kallusz reszorbciónak mutatta. Több korábbi vizsgálat ehhez hasonlóan, a mandibula oszteodisztraktációval megnövelt dimenzióinak csökkenését mutatta. Ezt a jelenséget objektivizálták, és a kb. 5-8% relapszust a kallusz „megállapodásának” (settling of the regenerate) nevezték el.

Az a klinikai megfigyelés, hogy az oszteodisztraktáció után mindig visszatér az eredeti arc-aszimmetria – csak a mértéke változó –, nagyon hamar a túlkorrekció (overcorrection) gyakorlatát vezette be a sebészi protokollokban. Ez konkrétan azt jelenti, hogy az érintett oldal disztraktációja olyan mértékű, hogy a symphysis mandibulae középvonala már áthalad az arc középvonalán túlra. Feltételezték, hogy a gyermekkori oszteodisztraktáció során alkalmazott túlkorrekció majd kompenzálni fogja a sebészi relapszus vagy a növekedési retardáció miatti mandibuláris méretcsökkenést az érintett arcfélen. A túlkorrekciónak is megvannak azonban a maga korlátai. A kontralaterális oldalon kereszttharapást okoz, ami aztán “okklúzális katasztrófához” vezethet. Ezenkívül a HFM-hez társuló álldeformitás szempontjából is előnytelen a túlkorrekció, hiszen az állcsúcsdeformitás nemcsak középvonalbeli probléma. A túlkorrekcióval szembeni legfontosabb kritika, hogy még ebben az esetben is szükség van az oszteodisztraktáció megismétlésére.

A mandibula korai disztrakciójának egyik feltételezett előnye, hogy a mandibula progresszív megnyújtása megszünteti a maxilla illetve a középarc fejlődésére gyakorolt korlátozó hatást, és így biztosítja a maxilla normális vertikális dimenziójának spontán kialakulását. Az objektív vizsgálatok megint csak megcáfolták ezt a feltételezést, ugyanis a maxilláris aszimmetria megszüntése sokkal inkább dentoalveoláris adaptáció eredménye, ami a moláris fogak extrúzióját jelenti. A szkeletális fejlődés tényleges helyreállításáról tehát nem beszélhetünk. A maxilla és a mandibula deformitásának egyidejű korrekcióját megkísérelték bimaxilláris oszteodisztrakció alkalmazásával is. Pruzansky-Kaban IIb és III deformitás esetében a bimaxilláris oszteodisztrakció korrigálhatja a vertikális maxilláris hipopláziát, de nem oldja meg az orbito-zigomatikus deformitás rekonstrukcióját.

A HFM sebészi kezelésében - még ha az objektív bizonyítékok hiányoznak is – a korai oszteodisztrakció szerepet kapott. Ismert és elfogadott tény, hogy a beteg növekedése során az arc-aszimmetria visszatérhet, és az eljárást meg kell ismételni. Az arc-aszimmetriának az a mértéke, ami a szabad szem számára már észrevehető (középvonalbeli eltérések és az okklúziós sík ferdesége) kb. 4° . A 4° -nál nagyobb mértékű relapszus hozzávetőlegesen 2 évvel a disztrakciós eljárás után jelenik meg. Ha ezeket összevetjük, akkor az a kissé meghökkentő kép tárul elénk, hogy HFM esetén az arc szimmetriájának fenntartása az oszteodisztrakció segítségével, két évente újbóli beavatkozást igényel a szerzett mandibuláris méretnövekedés elvesztése miatt. Ha a klinikai gyakorlatban használják az oszteodisztrakciót a HFM korai kezelésében, akkor a betegeket illetve törvényes képviselőiket fel kell világosítani arról, hogy a korai műtétet további oszteodisztrakciós eljárások fogják követni a növekedés befejeztéig („jojó” disztrakció), és nagy valószínűséggel azután még egy definitív szekunder sebészi korrekcióra is szükség lesz.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az újonnan kidolgozott és leírt maxillofaciális analitikai módszer alkalmas volt arra, hogy az orr szimmetriáját objektívan jellemezze, mind az intranazális paraméterekkel, mind az extranazális paraméterekkel, melyek az orrnak az arc egészében való szimmetrikus elhelyezkedését értékelték. Ennek a digitális, indirekt antropometriai orranalízisnek klinikai alkalmazhatóságát és megbízhatóságát az intra-observer és inter-observer megbízhatóság vizsgálatával határoztuk meg. Az intraclass korrelációs koefficienszt használtuk a statisztikai vizsgálat során, ami statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatott mindkét esetben. Ezek szerint ez az antropometriai mérési módszer alkalmas arra, hogy utánkövetés vizsgálatokhoz, vagy különböző sebészek és centrumok beteganyagának illetve eredményeiknek összehasonlítására használjuk. Bár az analízis az archasadékokhoz társuló orrdeformítások leírására született, megfelelő módosításokkal az orrot érintő egyéb (esztétikai, rekonstrukciós) sebészi technikák értékelését és összehasonlítását is elősegítheti.

2. A kérdőíves vizsgálat egyértelműen és határozottan megmutatta, hogy az ajakhasadékokhoz társuló orrdeformitásnak melyek azok az aspektusai, amiket a megfigyelők klinikailag legfontosabbnak tartanak. Ezek közül magasan kiemelkedik az, hogy az egy- és kétoldali orrdeformítás megítélésénél egyaránt az extranazális szimmetria a döntő. Mivel a statisztikai analízis mind az intra-observer, mind az inter-observer megbízhatóságot megfelelőnek találta, ez a vizsgálat sebészeti irányelvként szolgálhat, hogy az orrdeformítás mely jellemzőinek korrekciója elsődleges.

3. A egyszeri, korai oszteodisztrakciót a klinikai gyakorlatban már 20 éve alkalmazzák a HFM kezelésére, gyakran már csecsemő korban. Ezen eljárás a hatékonyságát eddig hitelt érdemlő módon nem bizonyították. Nem készültek multi-centrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatok. Az eddigi utánkövetéses vizsgálatok módszertana alkalmatlan volt e sebészi technika objektív értékelésére, elsősorban azért, mert a beteget nem követték a posztnatális növekedés végéig, a szeptális érés idejéig. A patológia súlyossága, a beteganyag sajátosságai (csecsemők, növekedésben lévő gyermekek) és a beavatkozás invazivitása nem áll arányban a jelenleg elérhető klinikai bizonyítékok alacsony szintjével és kérdésességével. A HFM korai kezelésében az oszteodisztrakció alkalmazása tudományosan nem megalapozott, ez a sebészi technika kerülendő.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Egy PhD dolgozat megírásához vezető utat egyedül senki nem tudja végigjárni. Az én utam legfontosabb tanulsága az, hogy az embernek mindig segítségre, segítőkre van szüksége. Ezért most következzen az a – biztosan hiányos – felsorolás, amiben megkíséreltem megköszönni a segítségét mindazoknak, akik elvezettek ide, és megfogalmazni azt, hogy mivel és miben segítettek.

Elsősorban köszönöm szüleimnek, hogy mindig, minden körülmények között támogattak és biztosították, hogy végigjárhassam azt az utat, amit 14 éves korom óta terveztem. Abban a szerencsés helyzetben vagyok, hogy nem csak emberi, hanem szakmai értékrendet is tanulhattam tőlük. Az, hogy eljutottam oda, ahova indultam, elsősorban az ő érdemük.

Nagyon sok hálával és köszönettel tartozom Dr. Patonay Lajosnak, aki tanárként, kollégaként és barátként mindig és mindenben segítségemre volt. Az elmúlt közel húsz év alatt nagyon sok közös munkát végeztünk el, ami nekem mind-mind hasznosnak bizonyult.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Varga Gábornak, az MTA doktorának, az Orálbiológiai Tanszék vezetőjének, akitől mind szakmai, mind emberi vonatkozásban sok segítséget kaptam. Nélküle nem születhetett volna meg ez a dolgozat.

Köszönetet kell mondanom Dr. Maurice Y. Mommaerts professzor úrnak, a Brüsszeli Szabadegyetemen (VUB) működő Arc- és Állcsontsebészeti Klinika vezetőjének, aki szakmai és tudományos ismereteit átadta, és a klinikai tudományos munkámat irányította. Az ő tudása, tapasztalata, elkötelezettsége és szakmai kapcsolatrendszere adta meg azt a lehetőséget, hogy elsajátíthassam a számomra oly fontos cranio-maxillo-facialis sebészeti ismereteket.

Hálás vagyok Tulassay Tivadar professzor úrnak, a Semmelweis Egyetem rektorának és az I. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, valamint Verebély Tibor professzor úrnak a Sebészeti Osztály vezetőjének, hogy olyan lehetőséget biztosítottak számomra, ami kevés embernek adatik meg, főleg Magyarországon. Köszönöm, hogy a bizalmukba fogadtak.

Köszönöm az I. Gyermekklinika minden orvosának, nővérének, műtősnőjének és munkatársának, különösen Dr. Kálmán Attilának, Dr. Kiss Imrének, Dr. Vörös Péternek, Dr. Mátyus Istvánnak, Dr. Szentirmai Csabának és Margó főnővérnek, hogy munkájukkal lehetővé teszik, hogy elláthassam az ajak- és szájpadhasadékos gyermekeket.

Köszönettel tartozom a magyar arc-, állcsont- és szájszésznek, de különösen Szabó György professzor úrnak. Nagymértékben motivált a tanulmányaim során és többször kapcsolódott hozzá a szakmai munkám és előmenetelem. Mindig megbecsülést, segítőkészséget, támogatást kaptam tőle.

Köszönetet mondok a családomnak, különösen nagyszüleimnek, keresztszüleimnek és a húgomnak, hogy olyan környezetben nőhettem fel, ahol megtanultam: az igazi érték a becsületes munka és a munka becsülete. Sokat tanultam tőlük arról, hogyan lehet megtartani az erkölcsi értékrendet az élet legnehezebb pillanataiban is.

Hálával gondolok az Alkalmazott és Klinikai Anatómiai Laboratóriumban eltöltött időre, ahol együtt dolgoztam Dr. Reisch Róberttel, Dr. Tóth Miklóssal és Dr. Benis Szabolccsal, akik mindannyian, sok éven át, segítettek az előrejutásomban. Az a tudományos munka, ami ennek a dolgozatnak a megírásához vezetett, velük kezdődött.

Ugyanígy, hálával gondolok az Orálbiológiai Tanszéken eltöltött évekre, és köszönetemet fejezem ki Dr. Rácz Gábornak, Dr. Szlávik Vandának, Dr. Burghardt Beának, és Liának, hogy segítették a munkámat.

Nem felejtetem el azokat a barátaimat és most már orvoskollégáimat sem, Dr. Tory Kálmánt és Dr. Murber Ákost, akikkel együtt tanultunk a Piarista Gimnáziumban, a Semmelweis Egyetemen és a Doktori Iskolában. Az utunk, a hitünk és a munkánk most már 23 éve közös.

Hálával tartozom a legjobb barátaimnak Deák Szabolcsnak, Dr. Kádár Kristófnak és Dr. Pokreisz Péternek. Ott voltak mellettem és segítettek mindig, amikor szükségem volt rá.

Végül, de egyáltalán nem utolsósorban köszönet illeti a feleségemet és gyerekeimet, hogy nyugodt, biztos családi háttérrel biztosítanak nekem, ami nélkül nem tudnék dolgozni. Bár az eredmények – akár sebészi, akár tudományos téren – az én sikereimnek tűnnek, ezek pontosan ugyanolyan mértékben az ő aktív munkáját is tükrözik. Mindig mellettem áll(t). Ő adta a szárnyakat. Köszönöm.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A doktori értekezés alapját képező közlemények:

- Mommaerts M, **Nagy K**: Is early distraction osteogenesis a solution for the ascending ramus compartment in hemifacial microsomia? A literature study *J Craniomaxillofac Surg*, 2002. 30(4) 201-207 IF: 0,750
- **Nagy K**, Mommaerts MY.: Analysis of the cleft-lip nose in submental-vertical view, Part I--reliability of a new measurement instrument. *J Craniomaxillofac Surg*. 2007 Sep-Oct;35(6-7):265-77. IF: 0, 955
- Mommaerts MY, **Nagy K**. Analysis of the cleft lip-nose in the submental-vertical view. Part II. Panel study: which is the most important deformity? *J Craniomaxillofac Surg*. 2008 Sep;36(6):315-20. IF: 1, 360
- **Nagy K**, Kuijpers-Jagtman AM, Mommaerts MY. No evidence for long-term effectiveness of early osteodistraction in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Dec;124(6):2061-71. IF: 2, 743
- Reddy SG, **Nagy K**, Mommaerts MY, Reddy RR, Bronkhorst EM, Prasad R, Kuijpers Jagtman AM, Bergé S. Primary septoplasty in the repair of unilateral complete cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct 14. IF: 2,743

A doktori értekezéshez szorosan nem kapcsolódó egyéb közlemények:

- **Nagy K**, Mommaerts M. Másodlagos orrplasztikai eljárások ajakhasadékos betegek esetében. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 2010, 56(4)
- **Nagy K**, Mommaerts M. Postoperative wound management after cleft lip surgery. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010 Aug 13. IF: 0, 884
- **Nagy K**, Mommaerts MY. Lip adhesion revisited. *Int J Plast Reconstr Surg* – 2009 Jul-Dec (42)2: 211-219 IF: -
- **Nagy K**, Mommaerts MY. Advanced S(t)imulator for cleft palate repair techniques. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009 Jan;46(1):1-5. IF: 0, 957
- **Nagy K**, Mommaerts MY: Ignac Semmelweis, the Rescuer of Mothers, *The American Journal of Cosmetic Surgery* Vol. 25, No. 2, 2008, 73-77.
- **Nagy K**, Szlávik V, Rácz G, Ovári G, Vág J, Varga G. Human submandibular gland (HSG) cell line as a model for studying salivary gland Ca²⁺ signaling mechanisms. *Acta Physiol Hung*. 2007 Dec;94(4):301-13. IF: 0, 453
- **Nagy K**, Nagy P, Borsos G, Végh A, Mommaerts MY, Becske M: A distractió osteogenesis szerepe az arcközép sebészetében (TPD műtéttechnika és esetismertetés). *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 2004, 50(3), 255-260.
- Patonay L, **Nagy K**, Engelke, W: Real-time endoarticular ultrasound imaging of the TMJ - A new diagnostic possibility *Int J Oral and Maxillofac Surg* 2002. 31(5) 553-557. IF: 0, 754
- Patonay, L, **Nagy, K**: - A temporomandibularis ízület arthroszkópos anatómiája, *Magyar Fogorvos*, 1996. V. évfolyam, 2. szám, 4-11
- Tóth, M, **Nagy, K**: - A dobüreg endoszkópos anatómiája, *Orvosi Hetilap*, 1998. júl.12., 139. évfolyam, 28. szám, 1693-1696