

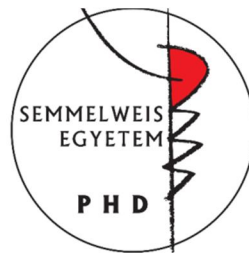
# **The Merit of Histological Evaluation of Clinically Successful Reconstructive Therapies in Periodontology and Related Fields**

Doktori tézisek

**Dr. Horváth Attila**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



**Témavezető:**

Dr. Gera István egyetemi tanár

**Hivatalos bírálók:**

Dr. Gorzó István egyetemi tanár

Dr. Joób-Fancsaly Árpád egyetemi docens

**Szigorlati bizottság:**

Dr. Nyárasdy Ida egyetemi tanár (elnök)

Dr. Tóth Vilmos egyetemi docens

Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs egyetemi docens

Budapest  
**2014**

**„Minél többet tanulok,  
annál jobban látom, hogy milyen keveset is tudok.”**

***Socrates***

**(Kr.e. 469-399)**

## BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedekben a kutatók és a klinikusok nagy energiát fektettek új technikák és anyagok kifejlesztésébe, hogy növeljék a regeneratív eljárások eredményességét a parodontológiában, implantológiában és ezek határterületein. Ennek következtében új anyagok széles választéka vált elérhetővé, megnehezítve az adott klinikai szituációnak legjobban megfelelő anyagválasztást. Annak ellenére, hogy ezen „regeneratív”-nak nevezett anyagok többségét sikeresnek mondják, nem feltétlenül serkentik minden esetben új csontszövet képződését és új parodontális tapadás kialakulását. Mi több, némelyikük nemhogy előmozdítja, hanem hátráltatja a regenerációt. Valójában ezen anyagok és technikák töredékét vetették csak alá alapos és átfogó tudományos vizsgálatoknak.

Az Amerikai Parodontológiai Akadémia hatályos irányelve szerint csak abban az esetben állíthatjuk egy parodontológiai eljárásról, hogy „regeneratív”, ha (i) kontrollált szövettani állatkísérletek új cement, parodontális rostrendszer (PDL) és csont kialakulását mutatják ki (amennyiben kontrollált humán szövettani vizsgálatok nem állnak rendelkezésre); (ii) humán szövettani eset sorozat új cement, PDL és csont kialakulását bizonyítja a korábbi csonttasak bázisától koronálisan; (iii) humán kontrollált klinikai vizsgálatok a klinikai paraméterek javulását eredményezik.

Következésképpen a radiológiai, vagy klinikai paraméterek javulása (pl.: tasak mélység (PPD) csökkenés, tapadás (CAL) nyereség, vagy csökkent fogmozgathatóság) önmagukban, szövettani bizonyíték nélkül, nem igazolnak tényleges regenerációt. Mindezek alapján az irányított szövet és csontregenerációs technikáról (GTR/GBR), valamint a zománc mátrix derivátumról (EMD) bebizonyosodott, hogy intraosseális defektusokat képesek regenerálni bizonyos mértékig. Azonban a bukkális/orális csontfal nélküli, vagy supraosseális defektusok kezelése, éppúgy, mint periimplantáris dehiszcenciák ellátása nem teljesen megoldott. Ugyanakkor a foghúzást követő, implantációt megelőző különféle alveoláris gerincprezervációs (ARP) technikák által elkerülhetővé válhatna az implantáció során sok esetben szükséges csontépítés, a velejáró költséggel és kellemetlen mellékhatásaival. Az előbbiekhöz hasonlatosan, ezen technikák sikeressége is egyelőre kevéssé bizonyított.

Ilyen augmentációkra egyfajta csontpótló mátrix használatát javasolják GTR/GBR technikával kombinálva. Az ideális mátrix (i) térfenntartó vázként alátámasztja a lebenyt; (ii) segíti a vérrög stabilizációt; (iii) előmozdítja az oszteoblaszt, ill. parodontális szövetek proliferációját, differenciálódását, érését és mineralizációját, valamint (iv) az új szövet képződésével összhangban teljes mértékben felszívódik. Optimális esetben ez az anyag szintetikus, ezért kizárja esetleges betegségek átvitelét, nem vet fel vallási, vagy állatjóléti aggodalmakat, nem allergizál, előállítására nem túlzottan költséges és nincsenek mennyiségi korlátai.

Többféle csontpótló és bioanyag igyekszik megfelelni a fenti elvárásoknak. Ugyanakkor ezen anyagok használatának hozzáadott nyeresége nincs mindig teljes körűen megvizsgálva és szövettanilag bizonyítva.

## CÉLKITŰZÉSEK

A tézis vizsgálatának célja az volt, hogy megvizsgáljunk és szövettanilag kiértékeljünk olyan anyagokat és módszereket, amelyek klinikailag már jó eredményeket mutattak fel a parodontológia és implantológia területén. Más szóval, bizonyos sikeresnek mondott anyagok és kezelések, a valós szövettani eredmények tükrében is vajon hatásosnak bizonyulnak-e? A kérdésre három területen kerestünk választ.

### *I. Kutatási terület: Parodontális rekonstruktív terápia*

Célul tűztük ki, hogy klinikailag és szövettanilag kiértékeljük az EMD és egy új, kétfázisú, alloplastikus csontpótló (BCP; Straumann BoneCeramic®) együttes használatának hatását előrehaladott humán parodontális defektusok sebészi ellátására. **(1. vizsgálat)**

Továbbá meg akartunk vizsgálni klinikailag és szövettanilag egy új, nanokristályos hidroxilapatit csontpótló (nano-HA; Ostim®) hatását hasonló parodontális defektusok sebészi kezelésére, a gyártó ajánlásának megfelelően barrier membrán alkalmazása nélkül. **(2. vizsgálat)**

### *II. Kutatási terület: Periimplantáris defektus rekonstruktív terápia*

Célként jelöltük ki, hogy az előbbi alloplastikus csontpótló (BCP) és egy új szintetikus, felszívódó polietilén-glikol alapú hidrogél membrán (PEG; Straumann MembraGel®) együttes alkalmazásának regeneratív potenciálját megvizsgáljuk a rekonstruktív implantológia területén. Mivel itt nyilvánvaló etikai megfontolásból humán szövettani vizsgálat elvégzése nem kivitelezhető, ezért a kritikus méretű, implantátum körüli dehiscencia defektusok gyógyulását Göttingeni törpesertéseken vizsgáltuk. **(3. vizsgálat)**

### *III. Kutatási terület: Alveoláris gerincprezerváció klinikai, radiológiai és humán szövettani kiértékelése*

Végül azt szándékoztunk megvizsgálni, hogy a fogeltávolítást követő csontpusztulás megelőzhető-e valamely anyaggal vagy technikával. Előzetes irodalmi kutatásunk a témában nagy mennyiségű publikációt eredményezett. Ugyanakkor nem találtunk olyan összefoglaló közleményt, ami a szövettan tükrében, szisztematikusan, strukturált módszertannal értékelné ki az ARP klinikai, radiológiai eredményeit, valamint elemezné a kutatások metodikáját, rávilágítva az esetleges részrehajlásokra. Ezért egy ún. „systematic review”-t végeztünk annak érdekében, hogy az elérhető legmagasabb szintű klinikai és szövettani bizonyítékokkal demonstráljuk az ARP, humán reziduális állcsontgerincre kifejtett hatását. **(4. vizsgálat)**

## ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

### *I. Kutatási terület: Parodontális rekonstruktív terápia (1, 2. vizsgálat)*

**Kísérleti modell és populáció:** Mindkét vizsgálat prospektív, egy ágú, humán klinikai és szövettani kutatás volt, összhangban a Helsinki Deklaráció aktuális módosításával, valamint rendelkeztek a Semmelweis Egyetem TUKEB etikai engedélyével. A SE Parodontológiai Klinikán tíz (1. vizsgálat) és hat (2. vizsgálat) előrehaladott stádiumú krónikus parodontitisszel diagnosztizált beteg lett beválogatva és kezelve 2005-ben (1. vizsgálat), továbbá 2007-ben (2. vizsgálat). Betegenként egy, mély csonttasakkal rendelkező fogat válogattunk be, mely az átfogó protetikai kezelési terv részeként az előrehaladott fogágypusztulás miatt már korábban eltávolításra ítéltünk. További beválogatási szempontok voltak: (i) 20-70 éves életkor; (ii) befejezett parodontális oki terápia; (iii) jó szájhigiéne. Kizárási kritériumoknak a következőket jelöltük meg: (i) olyan általános egészségi állapot és gyógyszeresedés, ami kontraindikálja a tervezett sebészeti beavatkozást, valamint befolyásolja a kezelést; (ii) szisztémás antibiotikus kezelés a műtétet megelőző három hónapon belül; (iii) várandósság a vizsgálat időszaka alatt; (iv) erős dohányzás; (v) korábbi parodontális műtét a kiválasztott régióban; (vi) kezeletlen endodontális lézió, extrém fogmozgathatóság és okkluzális túlterheltség.

**Vizsgált paraméterek és kiértékelési szempontok:** Az elsődleges vizsgálati szempont a gyógyulás szövettani kiértékelése volt. Másodlagos szempont a PPD, CAL és ínycresszió (REC) változás volt a kezdeti és a biopszia előtti állapot között. Ezen felül standardizált periapikális röntgen felvételek is kiértékelésre kerültek.

**Rekonstruktív parodontális műtét:** Helyi érzéstelenítésben teljes vastag mukoperioszteális lebenyt képeztünk, a granulációs szövetet eltávolítottuk és a gyökérfelszint alaposan áttisztítottuk. Ezután a gyökérfelszínen gyémántgömb fúróval bemetszést ejtettünk, ezzel jelölve a tasak legmélyebb pontját. Az 1. vizsgálatban etilén diamin tetraecetsavval (EDTA) kondicionáltuk a gyökérfelszint, majd felvittük az EMD-t a gyökérfelszínre és feltöltöttük a defektust EMD és BCP elegyével. A 2. vizsgálatban nem használtunk EDTA előkezelést, hanem a csonttasakot a nano-HA pasztával töltöttük fel a gyártó előírása alapján.

**Feltárás, biopszia és szövettani előkészítés:** Kilenc (1. vizsgálat), illetve hét (2. vizsgálat) hónap elteltével a vizsgált fogakat a környező parodontális szövetrel együtt eltávolítottuk és 10%-os formalinba helyeztük fixálás céljából. A biopszia helyét ezt követően csontpótlóval kiegészített GBR technikával építettük fel. Gyógyulást követően a betegek implantátumra, vagy fogakra készült rögzített pótlást kaptak.

A biopsziás blokkokat EDTA-ban dekalifikáltuk, etanol sorozatban dehidráltuk és parafinba ágyasztuk be. Biopszánként 40 metszetet (5-8  $\mu$ m) ezután hematoxilin-eozinnal, valamint a 2. vizsgálatban további oxon-aldehyd-fuxin-Halmi oldattal festettük. Ezt követően az újonnan képződött cement, PDL és csont magasságát számítógépes szoftver segítségével számítottuk ki.

## ***II. Kutatási terület: Periimplantáris defektus rekonstruktív terápiája (3. vizsgálat)***

**Kísérleti modell és műtéti sorrend:** Jelen vizsgálatot tizenkét Göttingeni törpeserten általános anesztéziában végeztük helyi érzéstelenítéssel kiegészítve. A kutatást a Lundi Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte. A kezelések sorrendje a következő volt:

Extrakciók és krónikus defektus kialakítása – 0. nap/kezdet: A mandibula mindkét oldalán eltávolítottuk a kisörlőket és az első moláris fogakat. Ezután a bukkális alveolusfalat csontvívóval eltávolítottuk, ez által 40 mm hosszú és 6 mm mély állcsont defektust preparáltunk, majd a lebenyeket varrattal per primam egyesítettük.

Implantáció akut defektus preparálással vagy anélkül, teszt anyag behelyezésével vagy anélkül – 3. hónap: Mindösszesen 48 darab módosított hidrofil felszínű implantátum (*Bone Level, SLActive<sup>®</sup>, 4.1x8 mm, Straumann*) került behelyezésre megfelelő primer stabilitással (2-2 implantátum állcsontfelenként). Annak érdekében, hogy rezorbeált állcsont valóságos körülményeit hozzunk létre, a krónikus defektust standardizált akut defektussal egészítettük ki. Az így kialakított, gúla alakú, bukkális dehiscencia defektusba úgy helyeztük a 8 mm-es implantátumokat, hogy azok bukkális felszínének koronális részén 6 mm szabadon maradjon. Számítógép generálta randomizációs sorrendnek megfelelően az alábbi négy kezelést alkalmaztuk a defektusok kezelésére:

**P (12 implantátum)** – A pozitív kontroll csoportban az implantátumok akut defektus preparálás nélkül kerültek behelyezésre.

**N (12 implantátum)** – A negatív kontroll csoportban akut dehiscencia defektusokat preparáltunk, de a behelyezett implantátumokat fedetlenül hagytuk.

**T1 (12 implantátum)** – Az akut dehiscencia defektusokba helyezett implantátumokat saját vérrel kevert BCP-vel fedtük.

**T2 (12 implantátum)** – Az akut dehiscencia defektusokba helyezett implantátumokat saját vérrel kevert BCP-vel és PEG membránnal fedtük.

Az implantátumokba zárócsavarok kerültek és felettük a lebenyeket per primam összezártuk.

Implantátum felszabadítás és terhelés két különböző protokoll szerint – 3 hónappal az implantációt követően: Implantátumok behelyezését követő harmadik hónapban (6 hónappal az extrakciókat követően) került sor az implantátumok felszabadítására. Előzetes randomizálásnak megfelelően, vagy hosszú protetikai fej (terhelt mandibulafél), vagy rövid gyógyuló csavar (terheletlen mandibulafél) került az implantátumokra.

Vizsgálat befelyezése – 5 hónappal az implantációt követően: Implantátumok behelyezését követő ötödik hónapban (8 hónappal az extrakciókat követően és 2 hónappal a terhelés után) szövettani kiértékelésre került sor.

**Szövettani előkészítés és vizsgálati szempontok:** A biopsziás mintákat pufferolt formalinban fixáltuk, etanol sorozatban dehidráltuk és polimetilmetakrilátba ágyztuk. Az így készült blokkokból oro-vestibularis irányú metszeteket készítettünk, melyeket toluidin kézzel festettünk és szövettanilag értékeltünk. A legfontosabb hisztomorfometriai kiértékelési paraméterek a bukkális oldalon a következők voltak: implantátum válla és a kezdeti defektus legmélyebb pontja közötti csont-implantátum kapcsolat %-ban (BIC%), az implantátum válla és a reziduális defektus legapikálisabb pontja közti távolság (S-BIC; mm), az újonnan képződött csont felülete (BS; mm<sup>2</sup>). Klinikailag az implantátum válla és a legkoronálisabb periimplantáris keményszövet távolsága is rögzítésre került.

### **III. Kutatási terület: Alveoláris gerincprezerváció klinikai, radiológiai és humán szövettani kiértékelése (4. vizsgálat)**

**Fókuszált kérdés:** Felnőtt embernél fogeltávolítást követően milyen hatással van az ARP a reziduális állcsontgerinc dimenzióira, valamint szövettani karakterére, összehasonlítva a természetes alveolus gyógyulással.

**Vizsgálatok típusai:** Kizárólag kontroll csoporttal rendelkező, humán prospektív vizsgálatok, jelesül randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT), kontrollált klinikai vizsgálatok (CCT) és kohorsz vizsgálatok kerültek beválogatásra.

**Beteganyag:** Egészséges felnőttek, akiken maradó (nem bölcsesség) fog eltávolítást követően ARP lett végezve. Dohányzás és parodontális háttérbetegség nem volt kizáró ok. Egy csoportnak minimum 5 beteget kellett tartalmaznia. Követési idő nem volt behatárolva.

#### **Módszerek és anyagok**

##### *Teszt csoport*

A következő módszerek és anyagok vizsgálata kerülhetett az ARP csoportba: „socket grafting” (autograft, allograft, xenograft, alloplast); „socket sealing” (lágyszöveti graft); GBR (felszívódó/nem felszívódó membrán); biológiailag „aktív” anyagok (növekedési faktorok); mindezek kombinációi. A kiértékelés történhetett klinikai (feltárás), radiológiai 3D CBCT vagy szövettani módszerekkel.

##### *Kontroll csoport*

A vizsgálatok kontroll csoportjául üres alveolus, azaz fogeltávolítást követő természetes sebgyógyulás szolgálhatott.

**Kiértékelési paraméterek:** *Elsődleges vizsgálati paraméter* a vertikális (apiko-koronális) és horizontális (oro-vesztibuláris) dimenzióváltozás volt. *Másodlagos vizsgálati paraméterek* (i) bukkális csontfal vastagsága; (ii) csonttömeg változás; (iii) szövődmények; (iv) szövettani jellemzők; (v) implantáció lehetősége, valamint augmentáció szükségessége a korábbi alveolus területén; (vi) beteg központú kiértékelés (pl.: „életminőség” változás) és (vii) ár/érték arány voltak.

**Kutatásmethodika minőségi kiértékelése, részrehajlás vizsgálata:** Annak érdekében, hogy az elérhető legmagasabb klinikai és szövettani bizonyítékot demonstráljuk, a következő paramétereket vizsgáltuk és értékeltük: mintanagyság kiszámítása, beválogatási/kizárási kritériumok egyértelműsítése, etikai engedély, beleegyező nyilatkozat, randomizáció módszere, csoportkiosztás leplezése, vizsgálok kalibrálása és maszkolása, vizsgálat utánkövetése, protokoll megsértése, statisztikai módszerek, Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), illetve International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN) használata, valamint a finanszírozás közzététele.

**Keresési stratégia:** Annak érdekében, hogy ne kerülje el a figyelmünket egyetlen releváns vizsgálat sem, speciális kulcsszavak felhasználásával futtatunk le keresést elektronikus adatbázison (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS) és ezen felül átnéztünk tíz vezető „peer reviewed” folyóirat számait egy évtizedre visszamenőleg, nyelvi megkötések nélkül.

## **EREDMÉNYEK**

### ***I. Kutatási terület: Parodontális rekonstruktív terápia (1, 2. vizsgálat)***

Mindkét kutatás mindegyik betege esetében a vizsgálatot sikerrel befejeztük. Nem tapasztaltunk érdemi komplikációt, sem allergiát, fertőzést, tályogot vagy fekélyt.

#### **1. vizsgálat**

A klinikai mérések alapján a tasakmélység  $8,6 \pm 1,9$ -ről  $5,3 \pm 2,0$  mm-re csökkent a vizsgált kilenc hónap alatt, átlagosan  $3,3 \pm 1,4$  mm PPD redukciót eredményezve. A CAL  $10,8 \pm 2,0$ -ról  $7,8 \pm 1,7$  mm-re változott, ami átlagosan  $3,0 \pm 1,6$  mm tapadásnyereségnek felelt meg. Egy esetben a klinikai és radiológiai eredmények kiváló gyógyulást mutattak, továbbá a feltárás, a korábbi defektus keményszövettel való telődését mutatta. Ezért a beteg érdekeit előtérbe helyezvén, a fog nem került eltávolításra. Az eltávolított többi kilenc fogból hat esetben (6/9) a szövettani elemzés újonnan képződött, kevert celluláris és acelluláris típusú cement jelenlétét mutatta ki, meglehetősen változó mennyiségben. Mind a hat esetben az új cementhez kollagén rostok kapcsolódtak, ami új, kötőszövetes tapadást bizonyított. 3/9 esetben a gyógyulás kedvezőtlen reparációt, azaz a defektus bázisáig terjedő hosszú hámtapadást (LJE) eredményezett. A regenerálódott kötőszövetes tapadás és cement mértéke  $0,0$  és  $2,1$  mm között változott (átlagosan  $0,7 \pm 0,7$  mm). Az új csont képződés ennél is kisebb mértékű volt ( $0,0$ -tól  $0,7$  mm, átlagosan  $0,2 \pm 0,2$  mm). A csontpótló teljes felszívódása nem történt meg. Legtöbb esetben a BCP szemcsék kötőszövetes beágyazódása látszódtott, új csontszövet csupán elvétve határolta a csontpótló anyagot. A csontpótló sehol sem volt közvetlen kapcsolatban a gyökérfelszínnel.

#### **2. vizsgálat**

Az átlagosnál gyorsabb sebgyógyulás volt tapasztalható klinikailag mind a hat esetben. A műtétet követő hetedik hónapban átlagosan  $4,0 \pm 0,8$  mm tasakmélység csökkenés volt mérhető ( $8,7 \pm 1,8$ -ről  $4,7 \pm 1,7$  mm). Az átlagos tapadásnyereség  $2,5 \pm 0,8$  mm volt ( $12,2 \pm 1,5$ -ről  $9,7 \pm 0,7$  mm). Röntgenfelvételek a korábbi csonttasakok mineralizációját mutatták. Ráadásul a megnövekedett radiopacitás már három hónappal a műtétet követően látható volt. Ugyanakkor a szövettani elemzés 3/6 esetben a tasak bázisáig terjedő másodlagos, hosszú hámtapadást mutatott. A másik három esetben kismértékű regeneráció volt látható. Kollagén rostokkal kapcsolódó új cement átlagos hossza  $0,4 \pm 0,4$  mm volt ( $0,53$  és  $0,86$  mm között változott), az új csont mértéke pedig  $0,86$  és  $1,33$  mm között változva, átlagosan  $0,5 \pm 0,6$  mm-t eredményezett. Ankilózist vagy gyökér-rezorpciót egyik esetben sem tapasztaltunk. A nano-HA javarészt felszívódott, maradványai csupán két esetben látszódtak. Itt a csontpótló szemcsék kötőszövettel voltak többnyire körülvéve, azaz hisztológiai jel nem mutatott a parodontális regenerációt elősegítésére.



## ***II. Kutatási terület: Periimplantáris defektus rekonstruktív terápiája (3. vizsgálat)***

Általánosságban elmondható, hogy az implantált területek gyógyulása eseménytelen volt. A T2 csoportban 4/12 esetben a PEG membrán műtét közben elrepedt, így azt újra kellett adaptálni. Ebben a csoportban egy implantátum az oszteointegráció hiánya miatt elvesztette funkcióját. Klinikai mérések alapján az implantátum válla és a legkoronálisabb periimplantáris keményszövet távolsága 3,35; 2,55 és 2,1 mm volt az N; T1 és T2 csoportban, azaz a legkisebb dehiscenciát a T2 csoportban mértük.

### **Hisztomorfológia:**

**N:** Figyelemre méltó mennyiségű új csont képződött a hidrofil implantátum felszínén. A dehiscencia defektus, ugyanakkor egyik esetben sem mutatott teljes telődést, ami megerősíti, hogy a választott modellünk valóban „kritikus méretű” volt.

**T1:** Új csont képződés volt észlelhető a BCP szemcsék körül az apikális régióban. Mindeközben koronálisan a csontpótló kötőszövetes betokozódását lehetett megfigyelni.

**T2:** PEG teljesen felszívódott. Nagy mennyiségű új csont képződött, ami szinte elérte az implantátum vállát. Ugyanakkor legtöbb esetben kötőszövetes kapcsolat alakult ki az implantátum és az új keményszövet között.

### **Hisztomorfometria:**

Átlagos BS  $8,81 \pm 4,48$ ;  $9,69 \pm 4,11$  és  $13,18 \pm 5,85$  mm<sup>2</sup> volt az N, T1 és T2 csoportban. Ugyanakkor az átlagos BIC%  $52,3 \pm 20,9$ ;  $54,3 \pm 27,1$  és  $33,9 \pm 26,5$  százalékot mutatott az N, T1 és T2 csoportban. Ezt megerősítve S-BIC esetében  $2,50 \pm 2,17$ ;  $2,67 \pm 1,40$ ;  $2,43 \pm 1,74$  valamint  $3,71 \pm 1,83$  mm reziduális dehiscenciát mértünk a P, N, T1 és T2 csoportban. Mindez azt jelentette, hogy a klinikai eredménnyel szemben a T2 csoport mutatta a legkedvezőtlenebb implantátum-csont kapcsolatot.

A terhelés tekintetében a vizsgált paraméterek egyike sem mutatott statisztikai szignifikanciát a két mandibulafél között.

## ***III. Kutatási terület: Alveoláris gerincprezerváció klinikai, radiológiai és humán szövettani kiértékelése (4. vizsgálat)***

### **Találati eredmények**

Az elektronikus keresés a duplikátumok eliminálását követően 6.216 releváns publikációt eredményezett. A címek alapján történt szelektálást követően 157, majd az absztraktok átolvasását követően 42 cikket találtunk alkalmasnak a részletes kiértékelésre. Az említett folyóiratok kézi átvizsgálásának eredményeként további 4 tanulmányt olvastunk át. Mindezután 14 publikáció felelt meg a beválogatási feltételeinknek. Ezekben a vizsgálatokban 119 beteg 137 alveolusán történt ARP, amit 92 beteg 120 természetes úton gyógyuló alveolusával került összehasonlításra.

### **Kutatásmethodika minőségi kiértékelése, részrehajlás vizsgálata**

A 14 vizsgálat közül 8 RCT és 6 CCT volt. Randomizáció módszere 4/8 vizsgálatban nem volt egyértelmű és sehol sem írták le, hogy miként előzték meg a csoportkiosztás szándékos befolyásolását. A csoportkiosztás lepezésének megtörténte a klinikai vizsgáló előtt 2/8, a radiológus előtt 1/2 és a hisztológus előtt csupán 4/11 esetben került közlésre. A vizsgáló kalibrálását mindössze 3/14 cikk írta le. A szükséges mintaméret számítás 3/14 esetben tették közzé, mindazonáltal a módszer hiányos leírásából adódóan a számítás helyességét nem lehetett megállapítani. Megfelelő statisztikai elemzést csupán 1/14 esetben végeztek és közöltek. A többi cikk vagy nem alkalmazott megfelelő statisztikai módszert, vagy a közölt adatokból nem lehetett azok érvényességét megállapítani. Továbbá egyik vizsgálat sem írta le, hogy a kutatás regisztrálva lett volna (pl.: az ISRCTN-ben), vagy a CONSORT irányelveit követték volna. Következésképpen egyik vizsgálat sem érte el a magas minőségű, azaz alacsony részrehajlási szintet. 4/14 vizsgálat a közepes, míg a többi a magas részrehajlás csoportjába került. Mindezek mellett a vizsgálatokat számottevő sokszínűség jellemezte a gyógyulási idő, alveolus elhelyezkedése, defektus morfológiája, a fogeltávolítás oka, valamint a kezelési protollok tekintetében. 2/14 kutatásban a GBR technikát alkalmazták, különböző csontpótlót 8/14 vizsgálatban használtak, e kettő kombinációját két alkalommal, végül különböző biológiailag aktív anyagot további két vizsgálatban alkalmaztak.

### **Klinikai eredmények**

Az állcsontgerinc klinikai szélessége átlagosan  $-1,0$  és  $-3,5 \pm 2,7$  mm között csökkent az ARP, valamint  $-2,5$  és  $-4,6 \pm 0,3$  mm között a kontroll csoportokban, ami statisztikailag szignifikánsan kisebb csökkenést jelentett 5/7 vizsgálatban a teszt csoportban a kontrollhoz képest. Az állcsontgerinc magassága átlagosan  $+1,3 \pm 2,0$  és  $-0,7 \pm 1,4$  mm között változott az ARP csoportokban, szemben a kontrollok  $-0,8 \pm 1,6$  és  $-3,6 \pm 1,5$  közötti csökkenésével. A változás 6/8 vizsgálatban volt statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb a teszt csoportban a kontrollal összehasonlítva.

### **Szövetani eredmények**

Szövetani eredmények változatos mértékű új csont képződését mutatták a teszt és a kontroll csoportokban egyaránt. Ugyanakkor némely csontpótló megzavarta a gyógyulás folyamatát. Csupán két vizsgálat mutatott ki statisztikailag szignifikánsan több trabekuláris csont képződését az ARP csoportban, és több kötőszövetet a kontroll csoportban. Ezzel szemben egy vizsgálatban több vitális csontot mértek a kontroll csoportban, mint tesztben. A többi kutatás egyikében sem mutatott statisztikai szignifikanciát a teszt és kontroll csoportok közti különbség a vizsgált hisztomorfometriai paraméterekben.

További eredményként leszögezhetjük, hogy egyik ARP módszerre vagy anyagra sem lehetett azt mondani, hogy előnyösebbnek mutatkozott volna a másikkal, habár bizonyos esetekben a GBR látszott a leghatásosabbnak. Fontos kiemelni, hogy az implantátumok behelyezése a korábbi alveolusokba 9/9 tanulmány szerint sikeresen megtörtént, függetlenül attól, hogy történt-e ARP vagy sem. Ugyanakkor három vizsgálatban kevesebbszer volt szükség augmentációra az ARP csoportban, mint a kontrollban, de csak egyetlen vizsgálatban ért el ez a különbség statisztikai szignifikanciát. Egyik tanulmány sem közölt adatot a behelyezett implantátumok későbbi sikerességi vagy túlélési arányáról, a bukkális csontfal szerepéről vagy akár beteg központú kiértékelésről és ár/érték arányról.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A vizsgálatok korlátain belül a következő következtetéseket vonhatjuk le:

1. EMD és BCP kombinációja humán parodontális intraosseális defektus sebészi kezelésére biztonságos és jól tolerált; klinikai paraméterek javulásához vezet; szövettanilag azonban csekély új cementet és ehhez kapcsolódó PDL-t, valamint semmi, vagy minimális új csontot eredményez. Ezért ezen anyagok kombinációja nem mutat többlet eredményt a regeneratív parodontális kezelésben. (1. vizsgálat)
2. A nano-HA használata humán parodontális intraosseális defektusok sebészi kezelésére biztonságos és jól tolerált; klinikai paraméterek javulásához-, ugyanakkor szövettanilag minimális új cement és kevés új csont képződéséhez vezet. Ezért a nano-HA csak korlátozott mértékben segíti elő a parodontális regenerációt. (2. vizsgálat)
3. Kritikus méretű periimplantáris dehiszcencia defektusok kezelésére - Göttingeni törpesertések esetében - a PEG membrán biztonságos és jól tolerált; megfelelő cellokluzivitással rendelkezik, így hatásos lehet új csont képződésre. Ugyanakkor a törékenysége miatt a membrán korai repedésére lehet számítani, aminek negatív hatása lehet a gyógyulási folyamat egészére, kiváltképp a csont-implantátum kapcsolatra. (3. vizsgálat)
4. BCP önmagában nem vezet ilyen defektusok regenerációjához. (3. vizsgálat)
5. A hidrofil (SLActive) implantátum felszín akár önmagában is képes a csontképződés támogatására a fenti defektusok esetében. (3. vizsgálat)
6. A szimultán augmentáción átesett SLActive implantátumok rövid távú terhelése nem jár szignifikáns negatív hatással az oszeointegrációra és csontképződésre. (3. vizsgálat)
7. A foghúzást követő állcsontgerinc rezorpció nem küszöbölhető ki teljesen ARP technikával sem, de bizonyos technikák szignifikánsan csökkentik az állcsont dimenziók változásait. Ugyanakkor az ARP több mellékhatással jár, mint az alveolus természetes gyógyulása. (4. vizsgálat)
8. Az ARP szövettani hatása ellentmondásos. ARP rutinszerűen nem serkenti a csontképződést, továbbá bizonyos csontpótlók megzavarják a sebgyógyulás természetes folyamatát. (4. vizsgálat)
9. A vizsgálatok bizonyítékainak erőssége alacsony, vagy közepes, ezért az eredményeket kellő kritikával kell értelmezni. (4. vizsgálat)
10. A felhasznált anyagok, technikák, az alveolus morfológiája, gyógyulási idő széles skálája és az alacsony betegszám miatt meta-analízis nem készíthető. Ebből kifolyólag egyik anyagot sem mondhatjuk előnyösebbnek a másiknál, ugyanakkor bizonyos esetekben a GBR tűnik a leghatásosabbnak. (4. vizsgálat)
11. Korlátozott bizonyítékok támasztják csupán alá az ARP klinikai jelentőségét, azaz az implantációhoz kapcsolódó augmentáció szükségességének csökkentését. (4. vizsgálat)

A tézis eredményei indokolják, hogy kizárólag akkor nevezhetünk egy új anyagot, vagy módszert regeneratívnak, ha ezt megfelelő (humán) szövettani vizsgálatok is alátámasztják.

## KÖZLEMÉNYEK (IF: 20.193)

### Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

- 1) **Horváth A**, Stavropoulos A, Windisch P, Lukács L, Gera I, Sculean A. Histological evaluation of human intrabony periodontal defects treated with an unsintered nanocrystalline hydroxyapatite paste. Clin Oral Invest, 2013;2:423-30. **IF: 2.200**
- 2) **Horváth A**, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG, Donos N. Alveolar Ridge Preservation. A Systematic Review. Clin Oral Invest, 2013;2:341-63. **IF: 2.200**
- 3) Zambon R, Mardas N, **Horvath A**, Petrie A, Dard M, Donos N. The effect of loading in regenerated bone in dehiscence defects following a combined approach of bone grafting and GBR. Clin Oral Impl Res. 2012;23:591–601. **IF: 3.433**
- 4) Windisch P, Stavropoulos A, Molnár B, Szendrői-Kiss D, Szilágyi E, Rosta P, **Horváth A**, Capsius B, Wikesjö UME and Sculean A. A phase IIa randomized controlled pilot study evaluating the safety and clinical outcomes following the use of rhGDF-5/ $\beta$ -TCP in regenerative periodontal therapy. Clin Oral Invest 2012;4:1181-1189. **IF: 2.200**
- 5) Sculean A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, **Horváth A**, Rosta P, Becker J, Gera I, Schwarz F. Clinical and Histologic Evaluation of an Enamel Matrix Derivative Combined with a Biphasic Calcium Phosphate for the Treatment of Human Intrabony Periodontal Defects. J Periodontol 2008;79:(10) 1991-1999. **IF: 1.961**
- 6) Windisch P, Szendrői-Kiss D, **Horváth A**, Suba Zs, Gera I, Sculean A. Reconstructive periodontal therapy with simultaneous ridge augmentation. A clinical and histological case series report. Clin Oral Invest 2008;3:257-264. **IF: 1.953**
- 7) Dóri F, Huszár T, Nikolidakis D, Tihanyi D, **Horváth A**, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of Platelet Rich Plasma on the Healing of Intrabony Defects Treated with a  $\beta$ -Tricalcium Phosphate and Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes. J Periodontol 2008;79(4):660-669. **IF: 1.961**

### Az értekezés témájában megjelent idézhető absztraktok:

- 1) Donos N, **Horvath A**, Dedi KD, Mezzomo L and Mardas N. Immediate provisional restorations on bone level implants. Two years data. Clin Oral Impl Res 2013;(24)s9:38-39.
- 2) Donos N, **Horvath A**, Dedi KD, Mezzomo L, Mardas N. The role of immediate provisional restorations on bone level implants: A randomised, controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2012;s13:50.

- 3) **Horváth A**, Gera I, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Sculean A. Effect of Er:YAG laser as adjunct to guided tissue regeneration. *J Dent Res* 2011;90. (Spec Iss).
- 4) **Horváth A**, Windisch P and Gera I. Post-extraction site management by a novel nanoporous polytetrafluoroethylene barrier. *Clin Oral Implant Res* 2010;10:1121.
- 5) **Horvath A**, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG and Donos N. A Systematic Review of Ridge Preservation Techniques. *J Dent Res* 2010;89. (Spec Iss B).
- 6) Donos N, Zambon R, **Horvath A**, Dard M and Mardas N. The Effect of Loading on Dental Implants Following GBR. *J Dent Res* 2010;89. (Spec Iss B).
- 7) **Horváth A**, Stavropoulos A, Windisch P, Lukács L, Gera I and Sculean A. Clinical and histological evaluation of human intrabony periodontal defects treated with an unsintered nanocrystalline hydroxyapatite paste (Ostim®). *J Clin Periodontol* 2009;s9:116.
- 8) Sculean A, Windisch P, Szendroi-Kiss D, **Horvath A**, Molnar B, Szilagyi E, Rosta P, Tihanyi D, Stavropoulos A, Dony C, Capsius B and Wikesjö UME. Protocol and Preliminary Data Evaluating rhGDF-5/TCP for Periodontal Wound Healing/Regeneration. *J Dent Res* 2009; 88. (Spec Iss A).
- 9) Sculean A, Windisch P, Schwarz F, Szendrői-Kiss D, **Horváth A**, Rosta P and Gera I. Histological evaluation of human defects treated with Emdogain and BoneCeramic. *J Dent Res* 2007; 86. (Spec Iss A).
- 10) Windisch P, Szendrői-Kiss D, **Horváth A**, Suba Zs, Gera I and Sculean A. Ridge augmentation with periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 2006;s7:51.
- 11) Dóri F, Arweiler NB, Huszár T, **Horváth A**, Tihanyi D, Gera I and Sculean A. Regenerative treatment with a natural bone mineral, PRP and GTR. *J Dent Res* 2006; 85. (Spec Iss B).
- 12) Windisch P, Szendrői-Kiss D, **Horváth A**, Gera I and Sculean A. Vertical alveolar ridge augmentation around periodontally compromised teeth. *J Dent Res* 2005;84.(Spec Iss B).

**Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:**

- 1) Gresz V, **Horvath A**, Gera I, Nielsen S, Zelles T. Immunolocalization of AQP5 in resting and stimulated normal labial glands and in Sjögren's syndrome. *Oral Diseases* 2014; doi: 10.1111/odi.12239. **IF: 2.377**

- 2) **Horváth A**, Gera I. Salvage of a tooth with necrotised periodontium, caused by endodontic use of radiosurgery. Long term results. (Rádiósebészeti technikával gyökérkezelt fog körül kialakult parodontális nekrozis kezelése és a fog megmentése. Hosszú távú eredmények) Fogorvosi Szemle 2013;106(2):71-77.
- 3) Vouros ID, Kalpidis CDR, **Horváth A**, Petrie A, Donos N. Systematic Assessment of Clinical Outcomes in Bone-Level and Tissue-Level Endosseous Dental Implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2012;6:1359–1374. **IF: 1.908**
- 4) Papp Zs, **Horváth A**, Gera I. Surgical corrections of Miller I-II recessions combined with abrasion. (A fognyaki kopással kombinált Miller I-II ínrecessio sebészi korrekciók lehetőségei: irodalmi összefoglaló) Magyar Fogorvos 2012;21(6):266-269.
- 5) Gera I, Kiss D, Tihanyi D, **Horváth A**, Rosta P. Clinical comparison of the plaque removal effect of two different Oral-B toothbrush. (Két különböző típusú Oral-B fogkefe interdentalis plakkeltávolító hatásának klinikai vizsgálata) Magyar Fogorvos 2004; 13 (5):248-252.

**Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – idézhető absztraktok:**

- 1) **Horváth A**, Papp Zs, Dobó-Nagy Cs, Gera I. Clinical effect of three glass ionomer cement restorative materials used in Class V cavities on the gingival tissue. J Clin Periodontol 2012;s13:200.
- 2) Vouros I, Kalpidis C, **Horvath A** and Donos N. Systematic Review of Bone- Versus Tissue-Level Dental Implants. J Dent Res 2010; 89. (Spec Iss B).
- 3) **Horváth A** and Gera I. Combined treatment with GTR and connective tissue graft of a periodontal necrosis after RCT with radiosurgery. A case report. J Clin Periodontol 2006;s7:160.
- 4) Keglevich T, Windisch P, **Horváth A** and Gera I. Evaluation of the clinical results of the surgical correction of gingival recession. 4 years results. J Clin Periodontol 2006;s7:160.
- 5) Gera I, Keglevich T and **Horváth A**. Cyclosporine-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 2003;s4:94.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A jelen értekezés a következő öt klinika kollaborációjaként jött létre: Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinika; UCL Eastman Dental Institute Parodontológiai Klinika, London, Egyesült Királyság; Berni Egyetem Parodontológiai Klinika, Svájc; Parodontológiai és Orális Gerontológiai Klinika, Royal Dental College, Aarhusi Egyetem, Dánia; Heinrich Heine Egyetem Szájsebészeti Klinika, Düsseldorf, Németország. Ezért mindenek előtt ezen klinikák vezetőinek és munkatársainak szeretnék köszönetet mondani mérhetetlen támogatásukért.

Ezen felül külön is szeretném megköszönni

- **Gera István Professzornak** (Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinika Igazgatójának) témavezetőmnek, felbecsülhetetlen tanácsait, irányelveit, támogatását és háttér biztosítását a doktori tanulmányaim és az azt megelőző időszak alatt;
- **Windisch Péter Professzornak** (Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinika Igazgatóhelyettesének) a megfizethetetlen és folyamatos sebészi útmutatását és lelkes inspirálását az innovatív és biológiai gondolkodás irányába a múltban és jövőben;
- **Nikos Donos Professzornak** (UCL Eastman Dental Institute Parodontológiai Klinika Igazgatójának) a lehetőségek biztosítását, óriási tudományos stimulációt, erkölcsi és gyakorlati támogatását a londoni éveim alatt és azután;
- **Anton Sculean Professzornak** (Berni Egyetem Parodontológiai Klinika Igazgatójának) felbecsülhetetlen bátorítását, konstruktív javaslatait és hatalmas tudományos támogatását;
- **Andreas Stavropoulos Professzornak** (Malmöi Egyetem Parodontológiai Klinika Igazgatójának, korábban Aarhusi Egyetem) és **Frank Schwarz Professzornak** (Heinrich Heine Egyetem Szájsebészeti Klinika Igazgatóhelyettesének) az elismert professzionalitásukat és segítségüket a szövettani vizsgálatokban és kiértékelésükben;
- **Ian G. Needleman Professzornak** (UCL Eastman Dental Institute), hogy a bizonyítékon alapuló megközelítés alapkövét elhelyezte minden tudományos megfontolásom alá;
- **Dr. Nikos Mardasnak** (UCL Eastman Dental Institute) a praktikus gondolkodásmódját, állandó útmutatásait a protokoll és publikáció készítéshez;
- **Varga Gábor Professzornak** (Semmelweis Egyetem) az erkölcsi és tudományos támogatását, javaslatait és a töretlen bizalmát a doktori tanulmányaimban;
- **Dr. Dóri Ferenc, Dr. Keglevich Tibor, Dr. Kövesi György és Dr. Benedek Erika** docensnek (Semmelweis Egyetem) a segítségre mindig nyitott ajtajukat;
- **Dr. Szendrői-Kiss Dórának, Dr. Molnár Bálintnak, Dr. Rosta Péternek, Dr. Tihanyi Dórának, Dr. Szilágyi Emesének, Dr. Lukács Lászlónak** (Semmelweis Egyetem) a műtétekhez, adatgyűjtéshez, beteg válogatáshoz és utókezeléshez nyújtott segítségüket;
- **Dr. Luis André Mezzomonak, Dr. Riccardo Zambonnak, Dr. Aviva Petrienek** (UCL Eastman Dental Institute) az önzetlen támogatásukat és a statisztikai kiértékeléshez nyújtott segítségüket;
- **Dr. Michael Hotzenak, Dr. Marcel Obrechtnek, Dr. Michel Dardnak** (Straumann) és **Dr. Marianne Gräfin Schmettownak** (Heraeus Kulzer) a kutatási anyagok és az elengedhetetlen technikai háttér biztosítását a vizsgálatok gördülékenységéhez;
- **Alastair Lomaxnek** (UCL Eastman Dental Institute) a tézisek anyanyelvi lektorálását;
- A Doktori Titkárságnak (Semmelweis Egyetem), kiváltképp **Márton Emőkének** és **Tölgyesi-Lovász Krisztinának** a felbecsülhetetlen folyamatos technikai és emberi támogatásukat a doktori tanulmányaim alatt.

Végül, de nem utolsó sorban feleségemnek, szüleimnek és barátaimnak a hatalmas türelmüket és kitartásukat az elmúlt évek során.