

Humán gingivában kiváltott iszkémia vizsgálata

Doktori tézisek

Fazekas Réka

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Vág János, Ph.D., habil. egyetemi docens és
Dr. Windisch Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Joób-Fancsaly Árpád, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Gorzó István, Ph.D., professor emeritus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Fábíán Tibor, Ph.D., professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Blazsek József, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Vályi Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2020

BEVEZETÉS

A gingiva a napi táplálékfogyasztás, a rágás, a fogmosás és az ezekből eredő sérülések következtében intenzív mechanikai és kémiai igénybevételnek van kitéve, melynek akut keringésváltozás és sejtpusztulás a következménye. Az íny funkcionális adaptációja részben a megfelelő lokális vazoreguláció, az intenzív vérrellátás, és az azzal párosuló gyors regeneráció, a 4-6 napos sejt turnover eredménye. A fogászati beavatkozások, fogszabályozó vagy sebészi kezelések már szélsőséges stimulust jelentenek az íny szöveti perfúziójának zavartalan fenntartásáért felelős szabályozó rendszereknek.

A parodontális- és szájszabályozó beavatkozások során például, különféle metszéseket és lebenyeket alkalmaznak, amelyek eltérő mértékű és időtartamú iszkémiát eredményeznek. Másfelől, a mikrokeringés jelentősége a sebgyógyulásban közismert, ez biztosítja ugyanis a szükséges sejtes és molekuláris komponenseket a sérült szövet integritásának helyreállításához. Így, mivel a műtét utáni sebgyógyulást jelentős mértékben befolyásolja a gingiva mikrovaszkulaturájának megőrzése, illetve a terület revaszkularizációja, fenti procedúrák még jól megtervezett műtéti technikánál is a primer sebgyógyulás elmaradását, iszkémiás nekrozist és a műtéti terület megnyílását, fertőződését eredményezhetik. Logikus következtetés tehát, hogy az íny mikrovaszkulaturájának megőrzését célzó, leginkább megfelelő metszés kiválasztásához lényeges az erek lefutásának és ellátási területük elhelyezkedésének, kiterjedésének ismerete. Fentiekre vonatkozó morfológiai ismereteinket mindmáig döntően humán kadávereken és állatokon végzett vizsgálatok szolgáltatják. Ennek megfelelően keveset tudunk a véráramlás irányáról a feszes íny régióiban, és arról, hogy a különböző kollaterálisok milyen mértékben járulnak hozzá az íny nyugalmi vérellátásának fenntartásához, illetve a vérellátás változásainak kompenzálásához. A fizioiógias és különféle patofizioiógias állapotokban bekövetkező keringésváltozások időbeli

lefolyásának és térbeli mintázatának megismerése ugyanis funkcionális módszereket igényel.

Az íny plasztikai korrekcióját célzó, ún. mukogingivális műtetre van szükség, ha egy fog vagy implantátum körül túlságosan keskeny a feszes, keratinizált íny, ezáltal a páciens képtelen megfelelő higiénét fenntartani az érintett területen. Mandibuláris frontfog régióban ez az állapot gyakran sekély vesztibulummal társul. A Carnio és Miller által leírt módosított apikálisan elcsúsztatott mukózalebeny technika (MARF) xenografttal kombinálva elfogadott műtéti eljárás a feszes íny szélesítésére. Számos tanulmány ajánlja a xenogén kollagén mátrix (CM) használatát az autogén szabad ínyátültetés alternatívájaként. A Mucograft® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen) egy bovin eredetű CM, amely két szerkezeti rétegből áll: a felületes, kompakt makro-szerkezetű réteg stabilitást biztosít, miközben lehetővé teszi a nyitott sebgyógyulást; alatta a szivacsos mikro-szerkezetű réteg segíti a vérrög stabilizációját, valamint lehetővé teszi a fibroblasztok, az erek és az epitélium benövését és újbóli megtelepedését a környező szövetekből. MARF technikával együtt alkalmazva előnye, hogy megelőzhető az ínyrecesszió, és elkerülhető az autograft esetén szokásosan a palatumon végzett második műtét. A horizontális metszés és az alveoláris nyálkahártyába sugárzó izomtapadás leválasztása a MARF eljárás során a műtéti terület súlyos vérrellátási zavarát okozza. Ugyanakkor nem ismeretes, hogy a felszabadított perioszteum ágyra fektetett kollagén graft hogyan vaszkularizálódik; vajon az erek a perioszteumból származnak és függőlegesen nőnek be a membránba, vagy a szomszédos szövetekből, oldalirányból?

Az extrakciós seb teljes lágyrész gyógyulásához szükséges időt empirikusan 4-8 hét közé teszik. Ez a tág időintervallum nyilvánvalóan magába foglalja, a fogeltávolítás módjából, és a sebgyógyulás egyénileg eltérő üteméből származó eltéréseket. A fogeltávolítást követő lágyrész gyógyulást csak néhány tanulmány vizsgálta. Humán vonatkozásban az extrakciós seb teljes re-epitelizációja a 24-35 nap között jön létre. Nem ismert azonban, hogy mikor alakul ki a szubmukózus kötőszöveti réteg a

megfelelő érellátással, amely elengedhetetlen egy későbbi műtét során kialakított lebeny túléléséhez. Fogeltávolítást követő „későbbi” műtetre számos esetben szükség van az implantológiai gyakorlatban. Amennyiben a site morfológiája nem teszi lehetővé az implantátum azonnali optimális behelyezését, vagy kontúr augmentációra lenne szükség, amelyhez azonban nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű keratinizált íny, esetleg a beteg vékony íny biotípusa veszélyezteti az optimális esztétikai kimenetelt, akkor célszerű megvárni az extrakció utáni teljes lágszövet gyógyulást. Ha az eltávolítandó fog miatt a csont gyulladásban van, szintén az ún. korai 2-es típusú implantátum beültetést javasolják. Fentiek tükrében a foghúzás közeli lágszövetek gyógyulási ütemének objektív meghatározása lehetővé tenné az egymás utáni kezelési lépések idővesztés nélküli alkalmazását, valamint a kezelés kimenetelének jobb kiszámíthatóságát.

Közel három évtizede jelent meg a non-invazív lézer speckle kontraszt képalkotó eszköz (LSCI), mely több négyzetcentiméter nagyságú területen a másodperc törtrésze alatt képes a vörösvértestek mozgási sebességét mérni, és azt két dimenzióban, színekódoltan megjeleníteni akár 60 μm -es felbontással. Az optikai eszköz így képes a mikrocirkuláció térbeli eloszlásának és heterogenitásának vizsgálatára; szájüregi véráramlásmérésre való alkalmasságát munkacsoportunk az elsők között tanulmányozta.

Kutatásunk a vérkeringés időbeli és térbeli tanulmányozására irányul, elsősorban iszkémia kiváltását követően, non invazív laser speckle módszer felhasználásával. Műtéti metszéseknek megfelelően történő tranzienst kompressziók, illetve műtétek során különböző metszések alkalmazásával a feszes íny kollaterális hálózatának funkcióját és irányultságát kívántuk tanulmányozni. A vizsgálómódszer klinikai adaptálásával, és a kapott vérkeringésszabályozási megfigyelések felhasználásával adatokat kívántunk szolgáltatni a parodontális, valamint implantációs esztétikai sebészeti gyógyító beavatkozások időzítéséhez, prognosztikájához, illetve sikerességük objektív megítélhetőségéhez.

CÉLKITŰZÉSEK

Doktori értekezésem három klinikai vizsgálsorozatot foglal magában, melyek az alábbiak megismerésére irányultak.

I. A humán gingiva kollaterálisainak funkcionális karakterizálása

- A nyugalmi keringés meghatározása a gingiva különböző területein.
- Rövid időtartamú okklúzió a környező terület véráramlására gyakorolt hatásának vizsgálata, közvetve a funkcionálisan aktív kollaterális hálózat felmérése.
- Tranziens okklúziót követően az érintett területen a vérkeringés helyreállításához szükséges időtartam meghatározása.

II. Xenogén kollagén mátrix véráramlásának kinetikája humán gingiván végzett vesztibuloplasztikát követően

- Exponált perioszteumra applikált kollagén mátrix vaszkularizációs kinetikájának, és az angiogenezis irányainak meghatározása.
- Potenciális összefüggés keresése a műtéti seb iszkémiája, a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) expresszió, valamint a hipertrófiás hegyszövet képződése között.

III. Új módszer a korai implantátum behelyezés optimális időpontjának meghatározásához: esettanulmány

- Annak megállapítása, hogy klinikai körülmények között az LSCI módszer alkalmas-e műtéti lebenyek egyedi gyógyulási periódusainak (iszkémia, hiperémia, rebound) elkülönítésére, illetve szükség esetén a második műtét optimális időpontjának meghatározására.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatokban egészséges, ép parodontiummal rendelkező 18 és 45 év közötti páciensek vettek részt. Kizárási kritérium volt minden szisztémás betegség, gyógyszerek rendszeres szedése (fogamzásgátlók kivételével), illetve a dohányzás és a terhesség. Valamennyi klinikai vizsgálat sorozatban a szöveti véráramlásmérést LSCI-vel (785 nm PeriCam PSI HR System, Perimed AB, Stockholm) végeztük. A PimSoft szoftver (Perimed AB, Stockholm) által leképzett kétdimenziós felvételeken specifikus mérési zónákat, ún. ROI-kat (region of interest) határoztunk meg. Egy zónán belül valamennyi pixel perfúziós értékét átlagolva kaptuk az adott ROI véráramlásának értékét arbitaris paraméterben, ún. lézer speckle perfúziós egységben (LSPU) kifejezve. Videofelvétel esetén specifikus időintervallumokat, ún. TOI-kat (time of interest) definiáltunk a mérést rögzítő grafikonon. A TOI lehetővé tette adott ROI-ban a meghatározott idő alatt mért perfúzió átlagértékének kiszámítását. A vérnyomást automata vérnyomásmérővel mértük (Omron M4, Omron Healthcare Inc., Kyoto).

I. A vizsgálat sorozatban 17 páciens (10 nő és 7 férfi; 21-40 év) felső állsontjának bukkális feszes ínyén egy perces nyugalmi (baseline) véráramlásmérést követően *horizontális* (12 fog hossz tengelyére merőlegesen, az ínszájtól 2 mm-re), *vertikális* (12 fog hossz tengelyével párhuzamosan a fog disztális harmadában) és *papilla alap* (12 fog meziális papillájának alapján) leszorítást végeztünk speciális műszerrel. A 100 gramm nyomást 5 másodpercig alkalmaztuk az íny 10 mm² nagyságú területén. Öt másodperc elteltével a kompressziót megszüntettük, és a véráramlást további 20 percen keresztül folyamatosan monitoroztuk. A kiértékelés során kijelölt ROI-k különböző anatómiai régiók reprezentatív al-mintái voltak. A vizsgálati protokollnak megfelelően, az alábbi TOI-kat jelöltük ki: TOI1: a kiindulási (nyugalmi) időszak; TOI2: a leszorítás ideje; TOI3: a reperfúzió hiperémiás csúcsa, a leszorítás felengedését követő egy percen belül; TOI4: 5 perccel, TOI5: 10 perccel, TOI6: 15

perccel és TOI7: 20 perccel a leszorítás felengedését követően. TOI2 kivételével valamennyi TOI időtartama 30 s volt.

A tranziens okklúzió hatását a véráramlásra, a nemek szerepét és az egyes régiókban (ROI) bekövetkező változásokat linear mixed model módszerrel vizsgáltuk. A páros összehasonlításhoz a Least Significant Difference post-hoc tesztet alkalmaztuk. A szignifikánsnak elfogadott p értékhatárt Benjamini-Hockberg módszer segítségével korrigáltuk. Az adatok kiértékelésére a SAS 9.4 statisztikai programot használtuk (SAS Institute Inc., Cary).

II. A vizsgálatban 5 (3 nő, 2 férfi; 18 - 45 év) páciens vett részt, akiknél bukkálisan a mandibula anterior régiójában a keratinizált gingiva (KG) szélessége legalább két fog mellett elégtelen volt (<2 mm). A prospektív megfigyeléses vizsgálat során a páciensek - ínrecesszió fedését célzó műtetet megelőző beavatkozásként - a feszes íny szélesítésére irányuló parodontológiai plasztikai műtéten estek át, apikálisan elcsúsztatott mukózalebeny technika és Mucograft® alkalmazásával.

A *KG szélességét* közvetlenül a műteti beavatkozás előtt, valamint 1 és 6 hónappal azt követően mértük. A *KG vastagságának* meghatározása Sonoscape A6V (Providian Medical Equipment, Cleveland) ultrahangos készülék segítségével történt közvetlenül a műtét előtt, majd 1, 3 és 6 hónappal a műtét után.

Vérnyomás- és véráramlásmérést végeztünk a műtét előtt, és a műtét után a következő napokon: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 14, 21, 28, majd, a gyógyulás első 6 hónapjában havonta, végül a 12 hónapos kontroll vizsgálat során. A mérési terület az egész műteti területet lefedte. A készüléket 30 másodperces felvételek készítésére állítottuk be.

Több ROI került meghatározásra különböző távolságra a beültetett graft középpontjától, melyet F zónának nevezünk el. A és B zóna a „peri” régióban (a beavatkozás által érintett környező nyálkahártyán), C, D, E és F zóna a graft területén lett kijelölve. Valamennyi zónát meghatároztuk a graft mind a négy oldalán: jobb és bal oldalon,

koronálisan és apikálisan. A jobb és bal oldal azonos zónáinak véráramlás adatait összesítettük.

A *sebváladék relatív térfogatát* Periotron 8000 (OraFlow Inc., NY) készülék segítségével határoztuk meg a műtétet követő első két hétben, a véráramlásmérések időpontjával egyezően. A sebváladékot a graft és a környező nyálkahártya egyesítésének határvonalában gyűjtöttük a graft koronális, két laterális és apikális oldalán metilcellulóz csíkkal 10 másodpercig. A relatív térfogatértékeket ún. Periotron Scores (PS) egységben fejeztük ki.

A *VEGF meghatározás* a műtét utáni 2. és 4. napon a fent jelölt helyeken gyűjtött sebváladékból történt, a mintavétel ideje 60 s volt. A VEGF expresszióját szendvics ELISA módszerrel (Human VEGF Quantikine ELISA Kit, R&D Systems) számszerűsítettük.

A *hegképződés* jelenlétét / hiányát valamennyi ROI-ban a hatodik hónapban készített intraorális fényképek alapján értékeltük.

Az adatokat átlag \pm standard hiba (SE) formában adtuk meg. A véráramlást befolyásoló tényezők, a sebváladék, a keratinizált gingiva szélessége és vastagsága linear mixed-model módszer segítségével kerültek elemzésre. A páros összehasonlításhoz a Least Significant Difference post-hoc tesztet alkalmaztuk. A többszörös összehasonlításoknál Bonferroni korrekciót alkalmaztunk a szignifikancia szintek (p értékek) meghatározására. A sebváladékban meghatározott VEGF expressziót a mennyiség alapján négy osztályba soroltuk. A VEGF expressziójának különbségeit a régiók között a nem-parametrikus Friedman-féle kétváltozós rang analízis alkalmazásával, majd post-hoc páros összehasonlítással vizsgáltuk.

A hegyszövet mennyiségének meghatározása a heges ROI-k arányának kiszámításával történt a graft valamennyi zónájának figyelembe vételével. A koronális, laterális és apikális oldalak közötti szignifikáns különbségeket chi-négyzet statisztikák segítségével értékeltük.

A statisztikai kiértékelést az SPSS 24 statisztikai program (IBM SPSS Statistics for Windows, 24.0 verzió. Armonk, NY: IBM Corp) alkalmazásával végeztük.

III. 28 éves férfibeteg menthetetlen bal felső ötös fogának feltárásban végzett eltávolítását követően az extrakció helyéhez közeli gingiva gyógyulását követtük nyomon, hogy megállapítsuk a korai 2-es típusú implantátum behelyezéséhez szükséges feltárás optimális idejét. Az implantátum behelyezésére két hónappal később, az extrakciós sebet záró lágyszövet kialakulása, és az alveolus részleges csontos telődése után került sor.

A sebgyógyulás és a lágyrész változások követése vizuális megfigyeléssel és szöveti véráramlásmérés módszerével történt. A műtéti területet véráramlásának mérése az extrakciót megelőzően két alkalommal, és az extrakciót követő 1., 3., 5., 7., 11., 14., 20., 31., 42. és 62. napokon, majd az implantátum behelyezése után közvetlenül, és a műtétet követő 1., 4., 7., 20. és 498. napokon történt (azaz a fogeltávolítást követő 63., 66., 82. és 562. napon). Az LSCI készülékkel két másodperces felvételeket készítettünk bukkális irányból direkt módon és okklúzális irányból fogászati fotó tükör segítségével.

A kiértékelés során valamennyi felvételen azonos régiókat jelöltünk ki. Az okklúzális irányú képeken az extrakciós seb volt az A régió. Körülötte körszimmetrikusan 1mm széles B és C régiókat, távolodva egy D régiót jelöltünk ki. A bukkális irányú direkt felvételeken a marginális gingivától az áthajlás felé haladva 2 mm-es magasságú E, F és G régiók kerültek kijelölésre.

A különböző napokon mért véráramlás értékek összehasonlításakor korábbi megfigyelésünket vettük alapul, mely szerint két különböző napon elvégzett mérés között akkor mondható 95%-os biztonsággal, hogy változott a vérkeringés, ha az előző értékhez képest az új legalább 79%-ra csökken vagy 126%-ra növekszik. Ahol a kiindulási véráramlás ismert volt, ott a vérkeringés kiindulási értékre történő visszatéréséből becsültük meg a lágyszöveti gyógyulás idejét. Ahol nem volt kiindulási mérés (pl. a fog helye) ott két egymást követő időpontban mért véráramlásérték változatlanyságból határoztuk meg ugyanezt.

EREDMÉNYEK

I. A linear mixed-model ún. ANOVA táblája a három részvizsgálatban hasonló eredményeket mutatott a fő tényezők (nem, ROI, idő) és interakcióik szempontjából. A nem x ROI x idő interakció nem volt szignifikáns, de a két kettes interakció, a ROI x idő és a nem x idő igen. Ezért az idő ROI-ra gyakorolt hatását külön-külön elemeztük, az egyes időpontokat a saját baseline értékükkel összehasonlítva. A nem hatását az idő függvényében történő változásokra minden egyes kitüntetett időpontban a nemek közötti különbségek összehasonlításával elemeztük a ROI-k csoportosított értékeit használva.

Az artériás középnyomás (MAP) egyik vizsgálatsorozatban sem különbözött szignifikánsan a nemek között sem a véráramlásmérést megelőzően, sem azt követően, és nem változott szignifikánsan a vizsgálatok időtartama alatt sem.

A nyugalmi véráramlás mindkét nembben interdentálisan a papilláktól apikálisan volt a legmagasabb, és a fogak tengelyében a legalacsonyabb. A papilla véráramlásának mértéke a kettő között volt. A rövid idejű *horizontális* kompresszió hatására a leszorítástól koronálisan és apikálisan, a meziális és disztális papillákban, valamint a papilláktól apikálisan is szignifikánsan csökkent a véráramlás ($p < 0,001$). A leszorítástól koronálisan az iszkémia nagyobb mértékű volt, mint apikálisan ($p < 0,001$).

Az okklúzió felengedését követő hiperémia nagyobb területet érintett, mint előzetesen az iszkémia, a leszorítástól egy-egy fognyira kiterjedően is szignifikáns volt ($p < 0,05$). A leszorítástól koronálisan a hiperémia mérsékeltebb volt, mint apikálisan ($p < 0,001$). A leszorítás helyétől távolodva a hiperémia egyre kisebb mértékű volt.

Öt perccel a kompresszió megszüntetése után a véráramlás nem különbözött szignifikánsan a kiindulási véráramlástól, és a mérés hátralévő részében változatlan maradt, kivéve a leszorítástól apikálisan, ahol a véráramlás szignifikánsan magasabb volt a

kompresszió megszüntetése után 5, 10, 15 és 20 perccel a kiindulási értékhez képest.

Rövid idejű *vertikális* kompresszió hatására a leszorítástól meziálisan és disztálisan is szignifikánsan csökkent a véráramlás ($p < 0,001$), az iszkémia mértékében azonban nem volt szignifikáns különbség.

A kompresszió felengedése után 1 perccel a véráramlás szignifikánsan nőtt az iszkémiás zónákban és távolabb is ($p < 0,05$). Összehasonlítva a reperfüzió hiperémiás csúcspontját a leszorítás vonalától meziálisan és disztálisan, nem találtunk szignifikáns különbséget. A leszorítás vonalától horizontális irányban távolodva a hiperémia mértéke fokozatosan csökkent, mind meziálisan, mind disztálisan.

Öt perccel a kompresszió megszüntetése után a véráramlás nem különbözött szignifikánsan a kiindulási véráramlástól, és a mérés hátralévő részében változatlan maradt minden mérési zónában, kivéve a leszorítás helyén és attól közvetlenül meziálisan, ahol a hiperémia szignifikáns maradt a kompresszió megszüntetése után 5, 10 és 15 perccel.

Rövid idejű *papilla alap* kompresszió szignifikánsan csökkentette a véráramlást a leszorítástól mind koronálisan, mind apikálisan, valamint mind meziálisan 11 fog kiterjedésének megfelelően, mind disztálisan 12 fog kiterjedésének megfelelően a feszes ínyben ($p < 0,001$). A véráramlás csökkenés mértékében nem volt szignifikáns különbség a leszorítás vonalától sem koronálisan és apikálisan, sem meziálisan és disztálisan.

A kompresszió felengedése után 1 perccel véráramlás szignifikánsan nőtt és nagyobb területre terjedt ki, mint előzetesen az iszkémia ($p < 0,05$). A hiperémia nagyobb mértékű volt apikálisan a feszes ínyben, mint koronálisan a papillában ($p < 0,05$), a leszorítás vonalától meziálisan és disztálisan azonban nem találtunk szignifikáns különbséget.

Öt perccel a kompresszió megszüntetése után a véráramlás nem különbözött szignifikánsan a kiindulási véráramlástól, és a mérés hátralévő részében változatlan maradt valamennyi ROI-ban.

A véráramcsökkenés tekintetében nem volt szignifikáns különbség a nemek között egyik részvizsgálatban sem. A kompresszió megszüntetését követő véráramlásnövekedés a férfiaknál kifejezettebb és elhúzódóbb volt, mint nőknél, valamennyi részvizsgálat szinte minden kitértetett időpontjában ($p < 0,05$).

II. Valamennyi betegünk gyógyulása eseménytelen volt. A vizsgált metszőfogak mellett a KG szélessége minden esetben nőtt ($p < 0,001$), átlaga kiinduláskor $2,7 \pm 0,28$ mm, a hatodik hónap után $4,2 \pm 0,28$ mm volt. Hat hónappal a műtét után a KG vastagsága nem különbözött a kiindulási értéktől ($0,98 \pm 0,04$ mm vs $0,91 \pm 0,07$ mm, $p = 0,89$).

A vizsgálat 6 hónapja alatt a MAP nem változott. A véráramlásmérés napjain, a mérést megelőzően ($83,5 \pm 2,8$ Hgmm) illetve azt követően mért MAP érték ($85,4 \pm 2,8$ Hgmm) kis mértékben, de szignifikánsan emelkedett ($p < 0,01$). A papillák véráramlása a vizsgálat teljes ideje alatt változatlan maradt (az értékek 188 és 223 LSPU között voltak, $p = 0,088$).

Az első 5 napban posztoperatív iszkémia volt megfigyelhető a graft minden területén. A 6. naptól a véráramlás nőni kezdett; oldaltól és zónától függően különböző mértékben fokozódott. A maximális véráramlás elérésének napja ugyancsak különböző volt, oldaltól és zónától függően. A 64. napot követően a véráramlás valamennyi vizsgált régióban állandó maradt a megfigyelési periódus végéig. A „peri” régiókban iszkémia nem volt megfigyelhető, a véráramlás növekedés a 6. naptól kezdődött és emelkedett maradt a 64. napig.

Az incízió vonala mentén elhelyezkedő zónákat összehasonlítva „peri” zóna perfúziója szignifikánsan magasabb volt, mint a graft szélének perfúziója; koronálisan a 9. napig, laterálisan a 7. napig, míg apikálisan a 14. napig ($p < 0,001$).

A graft perfúziójának növekedési üteme C, D és E zónákban szignifikánsan nagyobb volt, mint a központi F zónában; koronálisan a 11. napig, laterálisan a 14. napig ($p < 0,05$). A posztoperatív 22-29. napon F zónában a véráramlás mértéke meghaladta a koronális „peri”

régiókban mért perfúziós értékeket. Apikálisan a véráramlás növekedésének üteme a graft valamennyi zónájában hasonló volt.

A graft vaszkularizáció irányának megítélése érdekében egybevetettük a koronális, a laterális és az apikális C zónák (a graft legkülső zónáinak) véráramlás változását. A graft koronális és laterális oldalán a perfúzió szignifikánsan magasabb volt, mint apikálisan; koronálisan a 11., laterálisan a 14 napig. A posztoperatív 9. - 29. nap között (22. napot kivéve) a véráramlás szignifikánsan magasabb volt a laterális oldalakon, mint koronálisan ($p < 0,05$).

A sebváladék képződés a műtét utáni 2. és 5. napon szignifikánsan magasabb volt a graft apikális határán, mint a koronális vagy laterális oldalainál ($p < 0,05$).

A sebváladékban mért VEGF koncentrációja jelentősen nagyobb volt a graft apikális határán, mint a koronális vagy laterális oldalain ($p < 0,05$ és $p < 0,01$).

A hegszövet mennyiségének aránya 6 hónappal a sebészi beavatkozást követően nagyobb volt a graft középső és apikális zónáiban, mint koronálisan ($p < 0,01$). A hegszövet mennyiségének aránya a laterális oldalakon az előbbieket között volt.

III. A feltárásban végzett fogeltávolítás szövődménymentesen gyógyult. Az extrakciós seb gyógyulásával párhuzamosan az eltávolított fog helyén kialakult iszkémiás terület nagysága már a 3. napot követően koncentrikusan csökkent, helyén hiperémiás zóna alakult ki, mely a 20. napra egyöntetűvé vált. Az extrakciós seb hámosodása szintén a 20. naptól vált teljessé.

A műtét utáni első nap az extrakciós seb körüli gingiva – a mukoperioszteális lebeny disztális részének – véráramlása jelentősen csökkent a kiindulási szinthez képest. Az iszkémia a B régióban 7 napig, a C régióban 5 napig tartott, ezt követően mindkét régió hiperémiás volt 3 hétig. A lebeny szélétől 2 mm-rel apikálisabban már nem volt iszkémia, azonban az 5. naptól szintén hiperémia volt megfigyelhető ugyancsak 3 hétig. Az extrakciós seb területén a 14. napon már jelentősen nagyobb, a környező régiók hiperémiájához

hasonló mértékű vérkeringés volt mérhető. Az okklúzális A-D régiókban a posztoperatív 62. nap vérkeringési értékei nem különböztek sem a 42. napon mért értékektől (ROI A: 88%, ROI B: 95%, ROI C: 103%, ROI D: 111%), sem a kiindulási értékektől (ROI B: 100%, ROI C: 89%, ROI D: 89%).

A bukkális E, F és G régiókban -hasonlóan D régióhoz- iszkémiás periódus nélküli hiperémia volt megfigyelhető a 4. naptól a 3. hétig. A bukkális régiók 62. napon mért véráramlási értékei nem változtak a 42. naphoz képest (E régió: 85%, F régió: 85%, G régió: 89%), és nem különböztek a kiindulási értékektől sem (E régió: 97%, F régió: 116%, G régió: 116%). Jól megfigyelhető, hogy a lebeny szélétől az alapja felé haladva a vérkeringés egyre magasabb értékeket mutatott. A hiperémia kialakulása a lebeny alapján (G régió) kezdődött leghamarabb, a lebeny széle felé haladva egyre később, legkésőbb magában az extrakciós sebben alakult ki.

Az implantátum behelyezése után a seb ugyancsak szövődménymentesen gyógyult. Ellentétben a fogeltávolításhoz képzett lebenynél tapasztaltakkal, kifejezett iszkémia egyik okklúzális régióban sem volt megfigyelhető (63.nap vs. 62.nap: B régió: 84%, C régió: 118%, D régió: 166%). Ehelyett, az implantáció utáni 20 napban (62.-82. nap) valamennyi régióban hiperémia alakult ki, régiótól függően különböző időben és mértékben.

Az egy éves kontroll során, a korona takarása miatt nem tudtunk mérni B és C régiókban. D és E régiókban a véráramlás nem különbözött az implantátum behelyezése utáni 20. napon (82.nap) mért értékektől (D régió: 96%, E régió: 89%), míg F és G régiókban alacsonyabb volt (F régió: 78%, G régió: 78%). Az implantációt közvetlenül megelőző (62.nap) mérés eredményeihez viszonyítva valamennyi régióban hasonló mértékű volt a véráramlás (D régió: 111%, E régió: 124%, F régió: 124%, G régió: 118%)

KÖVETKEZTETÉSEK

I. A feszes íny

- nyugalmi véráramlása inhomogén térbeli rajzolatot mutat;
- vérellátása apiko-koronális dominanciájú áramlási mintázattal jellemezhető, mezio-disztális irányultságot a felső front régióban nem találtunk;
- koronális részének vérellátásához mind a papillában, mind a marginális gingivánál hozzájárulhatnak a papilla alapján lévő intraszeptális erek;
- rendkívül nagy vazodilatációs kapacitással rendelkezik, ennek hátterében az aszcendáló vazodilatáció állhat.

- A tranziens iszkémiára adott válasz nemek közötti különbözősége új megfigyelés, jelentősége, magyarázata további vizsgálatokat igényel.

II.

- Apikálisan eltolt módosított lebenyplasztika és xenogén kollagén mátrix kombinált alkalmazása során a reperfüzió legkorábban és legintenzívebben a laterális oldalak felől indul meg.
- Apikális oldal felől az erek benövése a mély vesztibuláris preparáció miatt gátolt.
- A keletkezett hosszán tartó apikális iszkémia, ill. a következményes hipoxia feltételezhetően túlzott VEGF expressziót indukál, ami a sebgyógyulás során megzavarja a kapillárisok érését és újra rendeződését. Ez a folyamat, a frenulumnál intermittálóan jelentkező izom húzóerőkkel egyetemben kedvezőtlen sarjszövet képződéshez vezet.
- Kiszámíthatóbb, jobb végeredmény eléréséhez új preparációs technika kifejlesztése, és a graft horizontális kiterjedésének limitálása látszik szükségesnek.

III.

- LSCI segítségével megállapítottuk, hogy a fogeltávolításhoz képzett mukoperioszteális lebeny teljes területén a véráramlás stabilizálódása a kiindulási szinten a 6. hét után jött létre.
- Eredményünk azt mutatja, hogy a korai, 2-es típusú implantátum behelyezéshez minimálisan ajánlott 4 hét gyógyulási idő esetünkben nem biztosította volna a lágyszövet teljes gyógyulását.
- A gingiva véráramlásának mérése LSCI segítségével, valamint az általunk kidolgozott statisztikai módszer ígéretesnek tűnik műtéti lebenyek klinikai, rutinszerű monitorozására. Szájüregi sebgyógyulás során, az idő függvényében bekövetkező vérkeringés változások egyéni megfigyelése segítheti adott páciens sebészi kezeléseinek időbeli tervezését.

A JELÖLT PUBLIKÁCIÓINAK JEGYZÉKE

Kapcsolódó közlemények

I. Fazekas, R., Molnár, E., Lohinai, Zs., Dinya, E., Tóth, Zs., Windisch, P., Vág, J. (2018) Functional characterization of collaterals in the human gingiva by laser speckle contrast imaging. *Microcirculation* 25(3): e12446-e12457. doi: 10.1111/micc.12446

IF: 2,679

II. Fazekas, R., Molnár, B., Kőhidai, L., Láng, O., Molnár, E., Gánti, B., Michailovits, G., Windisch, P., Vág, J. (2019) Blood flow kinetics of a xenogeneic collagen matrix following a vestibuloplasty procedure in the human gingiva-An explorative study. *Oral Dis.* 25 (7): 1780-1788. doi: 10.1111/odi.13163

IF: 2,613

III. Fazekas, R., Molnar, E., Nagy, P., Mikecs, B., Windisch, P., Vag, J. (2018) A proposed method for assessing the appropriate timing of early implant placements: a case report. *J Oral Implantol.* 44(5): 378-383. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00295

IF: 1,062

Nem kapcsolódó közlemények

Fazekas, R., E. Molnár, B. Mikecs, Z. Lohinai and J. Vág (2019) A Novel Approach to Monitoring Graft Neovascularization in the Human Gingiva. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*(143): e58535. doi: 10.3791/58535.

IF: 1,163

Ganti, B., E. Molnar, R. Fazekas, B. Mikecs, Z. Lohinai, S. Miko and J. Vag (2019) Evidence of spreading vasodilation in the human gingiva evoked by nitric oxide. J Periodontal Res. 54(5): 499-505. doi: 10.1111/jre.12650

IF: 2,926

Molnár, B., E. Molnár, R. Fazekas, B. Gánti, B. Mikecs and J. Vág (2019) Assessment of Palatal Mucosal Wound Healing Following Connective-Tissue Harvesting by Laser Speckle Contrast Imaging: An Observational Case Series Study. Int J Periodontics Restorative Dent. 39(2): e64-e70. doi: 10.11607/prd.3878.

IF: 1,513

Molnar, E., R. Fazekas, Z. Lohinai, Z. Toth and J. Vag (2018) Assessment of the test-retest reliability of human gingival blood flow measurements by Laser Speckle Contrast Imaging in a healthy cohort. Microcirculation 25(2): e12420. doi: 10.1111/micc.12420

IF: 2,679

Fazekas R., Fazekas L, Fazekas Á. (2014) Két lépésben, piezoelektromos eljárással végzett csontrepszítés a mandibula distalis foghiányának implantátummal történő rekonstrukciójához. Fogorvosi Szemle 107: 2 pp. 51-58.

Gyurkovics M, Barta A, Bartha K, Bíró ÁB, Döbrentey Zs, Fazekas R, Gánti B, Györfi A, Herczegh A, Jelencsics D, Kis P, Komora P, Mikó S, Nagy Zs, Pataky G, Sági B, Szabó E, Tóth Zs. (2013) A fogorvoslás fejlődése az elmúlt 20 évben. Orvostovábbképző Szemle 20: 1. ksz. pp. 18-28.

Windisch P, Fazekas R, Fazekas Á. (2013) Előzetes lágyszövet-korrekciónal, valamint fogeltávolítást követő azonnali implantációval végzett fogpótlás készítése: Esetismertetés. Fogorvosi Szemle 106: 3 pp. 101-108.

Fazekas R, Fazekas Á. (2011) Implantátumba csavart direkt felépítmény alkalmazása foghiány pótlásához. Esetismertetés [Replacement of extracted tooth by means of implant-supported direct abutment. A case report]. Fogorvosi Szemle 104: 2 pp. 49-54.

Fazekas R, Soos P, Kekesi V, Fazekas L, Juhasz-Nagy A. (2004) The coronary effects of parathyroid hormone. Hormone Research 61: 5 pp. 234-241

IF: 1,561

Fazekas L, Horkay F, Kekesi V, Huszar E, Barat E, Fazekas R, Szabo T, Juhasz-Nagy A, Naszlady A. (1999) Enhanced accumulation of pericardial fluid adenosine and inosine in patients with coronary artery disease. Life Sciences 65: 10 pp. 1005-1012.

IF: 1,774