

**Parodontális intraosseális defektusok kezelése újgenerációs  
vérlemezkében gazdag fibrinnel**

Doktori értekezés

**Dr. Csifó-Nagy Boróka Klára**

Semmelweis Egyetem  
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dóri Ferenc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Bán Ágnes, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Bogdán Sándor, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerber Gábor, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Vasziló Mihály, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Varga István, Ph.D., egyetemi docens

Budapest  
2023

## 1. Bevezetés

A fogágybetegség multifaktoriális eredetű krónikus gyulladás, mely a fog tartószöveteinek pusztulását okozva, a kialakult csontdefektusok révén az érintett fogak prognózisát kérdésessé teszi. A teljeskörű parodontális terápia a rögzítő-apparátus pusztulásának megállítását, illetve az elveszett szöveti struktúrák helyreállítását célozza meg. A parodontális intraoszeális defektusok morfológiájuknak köszönhetően kedvezőbb regeneratív potenciált mutatnak. A biológiai ágensek, mint a xenogén és az autológ biológiai mediátorok parodontális sebgyógyulásban betöltött szerepe iránti érdeklődés jelentősen megnőtt az elmúlt évtizedekben. A funkcionális parodontális regenerációt segítő módszerek több mint 30 éves múltja jelentős mennyiségű információt és tudásanyagot szolgáltatott, ennek ellenére számos kérdés továbbra is megválaszolatlan maradt. Jelenleg sem egyértelmű, hogy pontosan milyen biológiai tényezők játszanak döntő szerepet a sebgyógyulásban, különösen a komplex parodontális regenerációban, ahol három különböző sejtvonálnak kell újra létrejönnie.

A parodontális regeneráció elősegítésének érdekében a biológiai ágensek, többek között a növekedési faktorok alkalmazása mind elterjedtebb. Az autológ vérlemezke koncentrátumokat a medicina különböző területein immár több mint két évtizede sikeresen alkalmazzák.

A vérlemezkében gazdag fibrin újabb generációja további lehetőségeket teremthet, így a parodontális sebgyógyulás terén is. Az elmúlt évek során, a centrifugálási protokollok módosításának köszönhetően, a centrifugálás idejének és sebességének csökkentésével, "low-speed centrifugation concept" néven új koncepció alakult ki, újabb távlatokat nyitva. A PRF újabb generációs készítménye (A-PRF) bizonyítottan magasabb vérlemezke- és neutrophil granulocytákon koncentrációval rendelkezik, így erőteljesebb infekciógátló és

immunszabályozó funkciója is van. Ugyanakkor a növekedési faktorok felszabadulása is hosszabb ideig figyelhető meg. A centrifugálási protokoll további módosítása egy újabb vérlemezke-koncentrátumot eredményezett, amelyet advanced PRF plus-nak (A-PRF+) neveznek. Jellemzője, hogy még magasabb arányban és tartósan képes növekedési faktorokat felszabadítani. A rövidebb ideig tartó és alacsonyabb centrifugálási sebességnek köszönhetően egy optimalizált regeneratív potenciállal rendelkező készítmény érhető el.

A nem humán zománc mátrix derivátumok, mint biológiai mediátorok kutatása és alkalmazása a parodontális regeneratív sebészetben, bár több mint két évtizedes múltra tekint vissza, még mindig számos megválaszolatlan kérdést vet fel. Az autológ növekedési és differenciálódási faktorok, valamint a rekombináns növekedési faktorok (rhGF-ek) mint biológiai mediátorok parodontális regeneratív sebészetben történő felhasználásának kutatása viszonylag rövidebb múltra tekint vissza, és számos további lehetőséget kínál a kutatók számára. A vérlemezkében gazdag fibrin újabb generációjának vizsgálata igencsak aktuális feladat.

## **2. Célkitűzések**

**2.1.** Parodontális intraosseális csontdefektusok gyógyulásának klinikai értékelése autológ vérlemezkében gazdag készítménnyel, illetve zománc mátrix derivátummal történt kezelést követően.

**2.2.** A vérlemezkében gazdag fibrin egy újabb generációjának, az „Advanced Platelet-Rich Fibrin Plus (A-PRF+)” -nak a parodontális gyógyulásban betöltött szerepének, valamint klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata.

**2.3.** Az autológ vérlemezke koncentrátummal elért eredmények összehasonlítása egy bizonyítottan regeneratív potenciállal rendelkező, ám xenogén anyag használata révén elért eredményekkel.

**2.4.** Annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy az A-PRF+ megbízható alternatívát képezhet-e a parodontális regeneratív sebészetben alkalmazott xenogén eredetű biológiai mediátorokkal szemben.

**2.5.** A parodontális gyógyulás ütemének követése és értékelése 6 hónap majd 1 év elteltével.

**2.6.** A vizsgálat nullhipotézise, hogy az autológ vérlemezkében gazdag fibrin (A-PRF+) parodontális csonttasakokban való alkalmazása a zománc-mátrix derivátumokéhoz hasonló gyógyulást eredményez.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. A klinikai tanulmány terve**

A randomizált klinikai vizsgálatot (SE TUKEB: 254/2017, NCT04404374, ID) 2018. június - 2019. novembere között a Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinikáján végeztük el.

#### **3.2. Beteganyag**

A vizsgálat során harminc (30) parodontális intraoszeális csontdefektus ellátására került sor 18 általános szempontból egészséges, nem dohányzó páciensnél (9 férfi és 9 nő). A krónikus fogágybetegségben szenvedő páciensek életkora 55,5 +/- 14,5 év volt. A kezelt betegek III. stádiumú fogágybetegség kritériumainak feleltek meg. A páciensek kezdetben teljeskörű parodontális terápiában részesültek, vizsgálatba történő bevonásuk a következő befogadási feltételek mellett teljesült: 1) terápia eredményét befolyásoló szisztémás betegség - mint diabetes mellitus, osteoporózis, immunszuppresszált állapot - hiánya, 2) megfelelő szájhigiéna, melyet a teljes szájra vonatkoztatott jól definiált, 20 százalék alatti plak- illetve vérzési index jelzett (FMPS < 20%, FMBS < 20%), 3) legalább egy vagy több nem szomszédos 2-, 3- vagy kombinált 2/3 falú intraoszeális parodontális csontdefektus jelenléte, melyet minimum 6 mm-es szondázási mélység (PD), valamint radiológiai vizsgálat során értékelt, legalább 3-4 mm-es intraoszeális komponens jellemzett, furkációérintettség és egy falú intraoszeális defektus hiánya, továbbá 4) nem dohányoztak.

#### **3.3. Klinikai paraméterek**

Kiinduláskor (1 héttel preoperatív), valamint 6 és 12 hónappal posztoperatív a következő klinikai paraméterek rögzítésére

került sor: teljes száj plakk-index (Full Mouth Plaque Score - FMPS), teljes száj vérzési index (Full Mouth Bleeding Score - FMBS), szondázási mélység (Probing Depth - PD), klinikai tapadásszint (Clinical Attachment Level - CAL), transzgingivális csontnívó meghatározása (Bone Sounding - BS) valamint ínyrecesszió (Gingival Recession - GR). A méréseket azonos típusú parodontális szondával végeztük (UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). A fő klinikai paraméter a CAL volt. A méréseket foganként hat pontonvégeztük, foganként a legnagyobb mért vertikális csonttasak mélység értéket vettük figyelembe, és azt a legközelebbi milliméter értékre kerekítettük. A paraméterek rögzítésekor a páciens teszt vagy kontroll csoportba való besorolása ismeretlen, a vizsgálat vak volta miatt. A sebészi beavatkozás előtt, majd fél és egy év elteltével "long cone" technikával intraorális röntgenfelvétel készült.

### **3.4. A vizsgált defektusok randomizációja**

A 30 parodontális intraosseális csontdefektus randomizációját preoperatív egy online rendszer segítségével végeztük el (<https://www.sealedenvelope.com>), majd a defektusokat két csoportba soroltuk: a teszt csoport esetében humán autológ vérlemezkében gazdag fibrin (A-PRF +) alkalmazására került sor (n = 15), a kontroll csoport esetében pedig EMD (Straumann® Emdogain®, Basel, Switzerland) applikációja történt (n = 15). A defektusok mindkét csoport esetében homogén eloszlást és konfigurációt mutattak.

### **3.5. A-PRF+ preparálása**

A tesztcsoportban az A-PRF+ preparálását közvetlenül a parodontális sebészi beavatkozás előtt PRF Kit felhasználásával [Process for PRF® (A-PRF), J. Choukroun, Nice, France] végeztük el. A tesztcsoport minden páciensétől két 10 ml-es

vákuumcsőbe (A-PRF+ tubus) kubitális vénás vért vettünk, antikoaguláns hozzáadása nélkül, azonnal centrifugáltuk 1300 fordulat/perc sebességgel 8 percig, majd 5 percen keresztül pihenni hagytuk. A preparáláshoz a továbbiakban a „Process for PRF Duo” (Choukroun) centrifugát használtuk. A PRF „alvadékat” a protokollnak megfelelően eltávolítottuk a csőből, majd a vörösvérsejteket tartalmazó rétegtől megtisztítva, gél halmazállapotban applikáltuk a kezelt defektusba.

### **3.6. Alkalmazott sebészi módszer**

Mindkét csoport esetében azonos műtéti technikát (nyitott küret, OFD) alkalmaztunk. Helyi érzéstelenítést követően, az interdentális ínyszövet maximális megőrzése mellett, a szomszédos fogakig kiterjesztett, intrakrevikuláris illetve paramarginális metszést végeztünk, vertikális segédmetszések nélkül. Teljes vastagságú lebeny preparálását követően a granulációs szövet eltávolítására került sor, a defektus tisztítását a csontszél korrekciója nélkül végeztük el. A gyökérfelületet kézi és ultrahangos műszerekkel gyökérsimítottuk. A defektus teljes tisztítását követően a tesztcsoportban a műtét előtt preparált vérelemezében gazdag fibrin (A-PRF+) preparátumot alkalmaztunk, az intraosseális csontdefektust gél állagú A-PRF+ -al töltöttük fel. A kontroll csoport esetében a megtisztított gyökérfelület 2 percig 24% -os EDTA géllel (pH 6,7) kondicionáltuk, a “smear layer” eltávolítása céljából (PrefGel, Straumann®, Basel, Switzerland). Az EDTA-maradék alapos eltávolítása érdekében a defektust és a szomszédos gyökérfelületet steril sóoldattal alaposan átmostuk, majd a leszárított felületekre Emdogain®-t applikáltunk.

A lebenyeket lege artis nem felszívódó 5.0-ás fonállal (Dafilon® 5.0. monofil, bevonat nélküli poliamid, B. Braun Surgical S.A. Barcelona, Spain) vertikális módosított matracöltésekkel, feszülésmentesen zártuk a per primam sebgyógyulás érdekében.

### **3.7. Posztoperatív gondozás**

A sebészi beavatkozást követően egy hétig minden páciens antibiotikum terápiában (Augmentin Duo, 875 mg amoxicillin / 125 mg klavulánsav, GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom), valamint posztoperatív 2-3 hétig kémiai plakk-kontrollban részesült (Curasept ADS 220, Curaden AG, Kriens, Switzerland). Posztoperatív 3-4 hétig a műtéti területen csak szupraringivális mechanikus plakk-kontrollt engedélyeztünk. Varratok eltávolítására 14 nappal a műtétet követően került sor, majd a páciensek újra egyénre szabott szájhigiénés tanácsadásban részesültek. Az első posztoperatív hónap során a pácienseket hetente kontrolláltuk, majd a továbbiakban is rendszeres szájhigiénés ellenőrzésben részesítettük.

### **3.8. Statisztikai analízis**

A klinikai paraméterek tekintetében az adatokat leíró elemzéssel értékeltük. Az eredményeket átlag  $\pm$ SD értékkel jelöltük és kiindulási, majd 6 hónapos, illetve 1 éves intervallumban ábráztuk. Az adatkezelésre, valamint elemzésre “The statistical package Stata” csomag alkalmazásával került sor (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC). Megfigyelési egységként defektusok (és nem páciensek) szerepeltek. A csoporton belüli változásokat páros t-tesztekkel (vagy Wilcoxon-féle páros előjeles rangpróbával, ha a parametrikus feltételezések nem teljesültek), a csoportok közötti összehasonlításokat pedig kétmintás t-tesztekkel (vagy Wilcoxon's rank-sum tesztel) értékeltük. A  $p < 0,05$  értéket statisztikai szignifikanciát jelző értéknek tekintettük.



## **4. Eredmények**

Jelen tanulmányban 18 beteg 30 parodontális vertikális csontdefektusának gyógyulását vizsgáltuk. A vizsgálatot minden páciens teljesítette.

A sebészi beavatkozást a rendszeres szájhigiénés kontroll mellett, első vizsgálatként a 6 hónapos, majd második vizsgálatként az 1 éves parodontális státuszrögzítés és a vizsgált defektusok klinikai paramétereinek regisztrálása követte.

### **4.1. Hat hónapos eredmények kiértékelése**

A kiindulási klinikai paraméterek átlagértékeit illetően a két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. 6 hónap elteltével az átlagos szondázási mélység mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a kiindulási értékekhez képest. Statisztikailag szignifikáns különbséget a csoportok között nem találtunk. Az GR változása statisztikailag szignifikáns volt mindkét csoporton belül, de a csoportok között nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést. (1. Táblázat)

Mindkét csoportban a CAL szignifikánsan javult a kiindulási értékekhez képest, és a két csoport között az eredmények nem mutattak szignifikáns különbséget. A kiindulási paraméterekhez képest az átlagos BS érték csökkenése szignifikáns volt, de a csoportok között nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést fél év elteltével, az alkalmazott két anyaggal közel azonos eredmény tapasztalható. (1. Táblázat)

### **4.2. 1 éves eredmények kiértékelése**

A kiindulási klinikai paraméterekhez képest 1 év elteltével az átlagos szondázási mélység mindkét csoportban szignifikánsan csökkent. Statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között egy év után sem volt tapasztalható. A GR tekintetében

megfigyelhető, hogy a kontroll csoport esetében az irányvisszahúzóerő mértéke kisebb volt, illetve a fél éves értékekhez képest 12 hónappal elteltével további csökkenést mutatott, míg a teszt csoport esetében a kiindulási értékekhez képest a 12 hónappal később regisztrált érték szignifikáns növekedést mutat, így a két csoport között statisztikailag szignifikáns különbség alakult ki. (2. Táblázat)

Mindkét csoportban a CAL szignifikánsan javult a kiindulási értékekhez képest, de a két csoport eredményei között nem mutatható ki szignifikáns különbség. A kiindulási paraméterekhez képest az átlagos BS érték csökkenése szignifikáns volt, de a csoportok között nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést egy év elteltével, az alkalmazott anyagokkal hasonló eredményeket értünk el. (2. Táblázat)

### **4.3. Hat hónapos és 1 éves eredmények összehasonlítása**

A vizsgált paraméterek tekintetében mindkét csoporton belül posztoperatív 6 hónappal és 1 évvel hasonló értékek tapasztalhatóak. Megfigyelhető a szondázási mélység további, de nem szignifikáns csökkenése a 6-12 hónap között. Az irányrecesszió mértéke a teszt csoport esetében némi növekedés, míg a kontroll csoport esetében enyhe csökkenést mutat, így egy év elteltével a két csoport között szignifikáns különbség alakult ki. (3. Táblázat)

A CAL tekintetében mindkét csoportban további javulás tapasztalható, azonban a 6 hónapos értékekhez képest a kontroll csoportban a változás szignifikánsnak mutatkozik.

A második félév során az átlagos transzgingivális tapadási szint (BS) további csökkenése tapasztalható, a 6 hónapos értékekhez viszonyítva a változás mértéke nem szignifikáns. (3. Táblázat)

Az alkalmazott két anyag (A-PRF+ és EMD) a műtéti beavatkozást követő második félévben is hasonló hatást mutatott, azonban a vizsgált paraméterekben bekövetkezett változások mértéke elmarad az első félév során tapasztalható változások mértékétől.

	<b>Kiindulási</b>	<b>6 hónap</b>	<b>p</b>	<b>Delta</b>	<b>p</b>
<b>PD</b>					
A-PRF+	8,27±1,58	4,67±0,62	p < 0,0001	-3,6±1,68	s.
EMD	8,13±1,60	4,67±0,62	p < 0,0001	-3,46±1,30	s.
		p = 0,999 (n.s.)			
<b>GR</b>					
A-PRF+	2,67±1,88	3,93±2,73	p < 0,0025	1,26±1,33	s.
EMD	2,47±1,46	3,33±1,58	p < 0,0044	0,86±0,99	s.
		p = 0,469 (n.s.)			
<b>CAL</b>					
A-PRF+	10,93±2,7	8,6±2,56	p < 0,0001	2,33±1,588	s.
EMD	10,60±1,76	8,00±1,77	p < 0,0001	-2,6±1,18	s.
		p = 0,461 (n.s.)			
<b>BS</b>					
A-PRF+	9,60±1,68	5,67±0,89	p < 0,0001	-3,93±1,98	s.
EMD	9,47±1,68	5,67±0,81	p < 0,0001	-3,8±1,56	s.
		p = 0,999 (n.s.)			

**1.Táblázat.** A csoporton belüli és csoportok közötti összehasonlítás eredményei (6 hónap)

	Kiindulási	1 éves	p	Delta	p
<b>PD</b>					
A-PRF+	8,27±1,58	4,46±1,24	p < 0,000	-3,8±1,85	s.
EMD	8,13±1,60	4,33±0,72	p < 0,000	-3,8±1,61	s.
		p = 0,926 (n.s.)			
<b>GR</b>					
A-PRF+	2,67±1,88	4,13±2,64	p < 0,0021	1,46±1,5	s.
EMD	2,47±1,46	2,8±1,65	p < 0,3875	0,33±1,44	n.s.
		p = 0,018 (s.)			
<b>CAL</b>					
A-PRF+	10,93±2,79	8,33±3,49	p < 0,0033	-2,6±2,84	s.
EMD	10,60±1,76	7,13±2,06	p < 0,0000	-3,46±1,59	s.
		p = 0,262 (n.s.)			
<b>BS</b>					
A-PRF+	9,60±1,68	5,26±1,38	p < 0,0000	-4,33±2,31	s.
EMD	9,47±1,68	5,00±0,65	p < 0,0000	-4,46±1,64	s.
		p = 0,594 (n.s.)			

**2. Táblázat.** A csoporton belüli és csoportok közötti összehasonlítás eredményei (1 év)

	<b>6 hónap</b>	<b>1 év</b>	<b>Delta</b>	<b>p</b>
<b>PD</b>				
A-PRF+	4,67±0,62	4,46±1,24	-0,2±0,86	p = 0,384 (n.s.)
EMD	4,67±0,62	4,33±0,72	-0,33±0,62	p = 0,055 (n.s.)
<b>GR</b>				
A-PRF+	3,93±2,73	4,13±2,64	0,2±1,32	p = 0,566 (n.s.)
EMD	3,33±1,58	2,8±1,65	-0,53±0,74	p = 0,014 (s.)
<b>CAL</b>				
A-PRF+	8,6±2,56	8,33±3,49	-0,26±2,12	p = 0,633 (n.s.)
EMD	8,00±1,77	7,13±2,06	-0,87±0,64	p = 0,001 (s.)
<b>BS</b>				
A-PRF+	5,66±0,89	5,26±1,38	-0,41±0,91	p = 0,186 (n.s.)
EMD	5,66±0,81	5,00±0,65	-0,67±0,81	p = 0,106 (n.s.)

**3. Táblázat.** Teszt és kontroll csoport eredményeinek összehasonlítása a műtétet követően 6 hónappal és 1 évvel

## **5. Következtetések**

**5.1.** A-PRF+-t elsőként vizsgáltuk parodontális intraosseális defektusok kezelésére.

**5.2.** Újgenerációs vérlemezkében gazdag fibrin in vivo vizsgálata és EMD-vel való összehasonlítása a klinikumban egyedülállónak tekinthető.

**5.3.** Autológ eredetű készítménnyel közel azonos klinikai eredmény érhető el, mint egy bizonyítottan regeneratív potenciállal rendelkező, xenogén eredetű anyaggal.

**5.4.** A-PRF+ parodontális csonttasakokban való alkalmazása a zománc-mátrix derivátumokhoz hasonló klinikai gyógyulást eredményez. Az A-PRF+ alkalmas parodontális vertikális csontdefektusok kezelésére.

**5.5.** Az A-PRF+ alkalmazása esetén a szignifikáns klinikai gyógyulás már fél évvel a kezelést követően regisztrálható.

**5.6.** A parodontális sebészetben az A-PRF+ a xenogén anyagok és a hagyományos technikák alternatívájaként szerepelhet a jövőben.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### 6.1. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

Csifó-Nagy BK, Sólyom E, Bognár VL, Nevelits A, Dóri F. Efficacy of a new-generation platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2021 Nov 15;21(1):580. doi: 10.1186/s12903-021-01925-1. PMID: 34781955; PMCID: PMC8591936.

Csifó-Nagy BK, Paár C, Dóri F. Vérlemezkében gazdag fibrinnel kezelt parodontális csontdefektusok gyógyulásának értékelése [Healing of periodontal intrabony defects following treatment with a new-generation platelet-rich fibrin]. *Orv Hetil*. 2022 Mar 20;163(12):484-490. Hungarian. doi: 10.1556/650.2022.3239

Csifó-Nagy B, Sólyom E, Huszár T, Dóri F. Parodontális vertikális csontdefektusok gyógyulásának hosszú távú kiértékelése PRG- vagy EMD-vel történt kezelést követően: Esetsorozat. (2021). *Fogorvosi Szemle*, 114(4), 152-158. <https://doi.org/10.33891/FSZ.114.4.152-158>. PMID: 35306477.

Csifó-Nagy BK, Sólyom E, Dóri F. Healing of intrabony defects following treatment with a new-generation platelet-rich fibrin or EMD: a randomized clinical trial. Oral Presentation (0096) Europerio10, Copenhagen, Denmark, 2022. *J Clin Periodontol*, 49: 4-54. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13634>

Csifó-Nagy B, Sólyom E, Huszár, T, Dóri F. Healing of intrabony defects following treatment with PRG or EMD (seven years follow-up): a retrospective case series. Poster (PC207) Europerio9, Amsterdam, The Netherlands, 2018. *J Clin*

Periodontol, 45: 430-430.  
[https://doi.org/10.1111/jcpe.206\\_12916](https://doi.org/10.1111/jcpe.206_12916)

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

Csifó-Nagy B, Hulik E, Zsoldos GM, Gera I. Extrém méretű iatrogén eredetű ínyhiperpláziák sebészi korrekciója. Esetsorozat [Surgical correction of excessive gingival enlargements. Case studies]. Fogorv Sz. 2013 Jun;106(2):61-70. Hungarian. PMID: 24344562.

Csifó-Nagy B, Chikány T, Kemper T, Gera I, Windisch P. Complex surgical management of ailing implants – role of peri-implant soft.tissue reconstruction after prosthetically driven reimplantation of the mistreated site (two-years follow-up): a case report. Poster (P1189): Europerio8, London, UK, 2015. J Clin Periodontol, 42: 64-442.  
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12399>