

Semmelweis Egyetem, Parodontológiai Klinika, Budapest*
Semmelweis Egyetem, Arc-, Allcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Budapest**

Parodontális vertikális csontdefektusok gyógyulásának hosszú távú kiértékelése PRG- vagy EMD-vel történt kezelést követően

Esetsorozat

DR. CSIFÓ-NAGY BORÓKA*, DR. SÓLYOM ELEONÓRA*, DR. HUSZÁR TAMÁS**, DR. DÓRI FERENC*

A retrospektív esetsorozat célja intraosseális csontdefektusok gyógyulásának hosszú távú klinikai értékelése autológ vérlemezkében gazdag készítménnyel (Platelet-Rich Gel, PRG) vagy zománc-mátrix derivátummal (Enamel Matrix Derivatives, EMD) történt kezelést követően.

A vizsgálatban 24 intraosseális defektussal rendelkező, nem dohányzó, krónikus parodontitisben szenvedő páciens vett részt. A négy bemutatott eset ezen kontrollált klinikai vizsgálat résztvevője, akiknél 1, 3, illetve 7 évvel a műtétet követően történt kiértékelés a következő paraméterek rögzítésével: szondázási mélység (PD – probing depth), illetve klinikai tapadási szint (CAL – clinical attachment level). Teljes vastagságú lebegek képzését követően a defektus kürettálása, illetve gyökérsimítás történt. Vérlemezkében gazdag plazma (PRP) preparálása után, Ca-glükonát és friss vénás vér hozzáadásával vérlemezkében gazdag plazma gél (PRG) készült. A parodontális vertikális defektusok ellátását PRG (n = 2) vagy EMD (n = 2) applikációját követően sebzáras követte.

Egy évvel a műtét után mindkét kezelési módszer szignifikáns szondázási mélység (PD) csökkenést és klinikai tapadási nívó (CAL) növekedést eredményezett, és ezek az eredmények 3, illetve 7 év után is kedvezőek maradtak. Bemutatott eseteinknél, úgy a PRG-, mint az EMD-kezelés megbízható hosszú távú klinikai eredményeket mutatott.

Kulcsszavak: vertikális csontdefektus, vérlemezke-koncentrátum, zománc-mátrix derivátumok, regeneráció, hosszú távú követés

Bevezetés

A teljes körű parodontális kezelés célja a gyulladás megszüntetése, a fogágy további pusztulásának megállítása és a parodontális szövetek funkcionális regenerációjának elősegítése [7]. A zománc-mátrix derivátumok (EMD), mint biológiai mediátorok, kémiai barrierként játszanak szerepet a parodontális regenerációban és gyógyulásban. Követésses klinikai vizsgálatok adatai alapján, mély parodontális intraosseális defektusok zománc-mátrix derivátumokkal történt kezelését követően szignifikáns klinikai tapadásnövekedés és csontos telődés tapasztalható [9, 10].

In vitro kutatások igazolták az EMD gyökérhártya és gingivális eredetű fibroblastokra, valamint osteoblastokra kifejtett hatását. Laboratóriumi vizsgálatok során megfigyelték, hogy az EMD az epitheliális sejtekével ellentétben, elősegíti a gyökérhártya eredetű fibroblast sejtek (PDL-F) proliferációját, valamint fokozza a PDL-fibroblastok fehérjeszintézisét, illetve elősegíti az általuk kialakított mineralizált góccok megjelenését is. Az EMD elősegíti a mezenchimális sejtek növekedését, ugyanakkor fokozza az autokrin növekedési faktorok kibocsátását a gyökérhártya eredetű fibroblastokból [14].

A kémiai-biológiai faktorok parodontológiai alkalmazásának újabb lehetőségét az autológ növekedési faktorok és a humán rekombináns növekedési és differenciációs faktorok teremtik meg (Platelet-Rich Plasma – PRP, Platelet-Rich Gel – PRG, Platelet-Rich Fibrin – PRF, recombinant Growth Factors – rGF's).

A vérlemezkében gazdag plazma (PRP) használata a thrombocyt-koncentrátumból felszabaduló növekedési faktorok gyógyulására és szövetregenerációra gyakorolt hatására alapoz [2]. A sebgyógyulás elősegítésének szempontjából, a felszabaduló növekedési faktorok (GF's) hatásának felerősítése, mely meggyorsíthatja a csontdefektusok gyógyulását és a parodontális regenerációt, nagy jelentőséggel bír. Ennek legegyszerűbb módja a thrombocyt eredetű növekedési faktorok lokális kibocsátásának aktivációja, amelyek szinte az összes sebgyógyulási folyamat általános elindítói. Több mint két évtizede dolgozták ki az autológ vérlemezke-koncentrátumok (autológ vérlemezkében gazdag plazma – PRP) intraorális alkalmazásának módszerét [3, 11, 12]. A PRP egy autológ, a vérben található vérlemezkeszám 4-5-szörösét tartalmazó készítmény, mely parodontális csontdefektusokra kifejtett pozitív hatását az osteoblastokra gyakorolt proliferatív és differenciációs, illetve an-

giogenetikus hatásának köszönheti [19]. A PRP folyékony halmazállapotú, így parodontális defektusok ellátásához vivőanyaggal történő kombinációja szükséges. A vivőanyag használatának elkerülése érdekében a PRP további módosítása lehetővé tette a thrombocyta-koncentrátumok gél állagúvá alakítását (PRG), ezáltal lehetségessé vált parodontális defektusokba történő direkt applikációjuk [4].

A zománc-mátrix derivátumok mint nem humán eredetű biológiai mediátorok (Emdogain®, Straumann®, Basel, Switzerland) kutatása és alkalmazása a parodontális regeneratív sebészetben, bár több mint két és fél évtizedes múltra tekint vissza, még számos megválaszolatlan vagy nem egyértelműen megválaszolt kérdést vet fel.

Az autológ növekedési és differenciációs faktorok, valamint a rekombináns növekedési faktorok mint biológiai mediátorok parodontális regeneratív eljárásokban való használatának elméleti és gyakorlati kutatása viszonylag rövidebb múlttal rendelkezik, és számos további vizsgálódási lehetőséget kínál.

A kontrollált klinikai tanulmány a humán autológ növekedési és differenciációs faktorok parodontális regenerációban játszott szerepét vizsgálta. Jelen retrospektív esetsorozat bemutatásának célja parodontális vertikális csontdefektusok gyógyulásának hosszú távú klinikai és radiológiai értékelése autológ vérlemezkében gazdag készítménnyel (PRG), illetve zománc-mátrix derivátummal (EMD) történt kezelést követően.

Vizsgálati anyag és módszer

A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinikáján végezték, 24 nem dohányzó, krónikus parodontitisben szenvedő, és vertikális parodontális defektussal rendelkező páciens bevonásával. Egy évvel műtét után az eredmények kiértékelését mind a 24 páciensnél elvégezték, a műtét után három évvel az eredmények hosszútávú értékeléséhez 22 páciens bevonására volt lehetőség. Vizsgált fő paraméterek: klinikai szondázási mélység (PD), klinikai tapadási szint (CAL), valamint röntgenfelvételek készítése „long cone” technikával sebészi beavatkozás előtt, majd műtétet követően 1, illetve 3 évvel [4, 5]. A jelen vizsgálatban szereplő 4 esetenél 7 év elteltével is tudunk klinikai és radiológiai kiértékelést végezni.

A sebészi beavatkozás során teljes vastagságú lebeny-preparálásra, kürettre, valamint gyökérsimításra került sor.

A tesztcsoportnál ezt követően vérlemezkében gazdag gél preparálása, majd a defektusba történő behelyezése következett.

A gél előállítását vérlemezkében gazdag plazma (PRP) preparálása előzte meg (PRP Soft Start Protocol, Glo-tech Co. Ltd., Korea). Vérlemezkében gazdag gél előállításának érdekében a PRP-hez Ca-glükonát oldatot, illetve friss, protrombint tartalmazó, autológ vénás vért adtak. 8–10 percen belül bekövetkezett a gélképződés (PRG) [4]. (Kép 1.)

A kontrollcsoportnál a megtisztított gyökérfelszín kondicionálását követően (24% EDTA – PrefGel®, Straumann®, Basel, Switzerland), az EMD (Emdogain®) applikációjára került sor. Sebzárást követően a páciensek posztoperatív szisztémás antibiotikum terápiában és kémiai plakk-kontrollban részesültek.

Eredmények

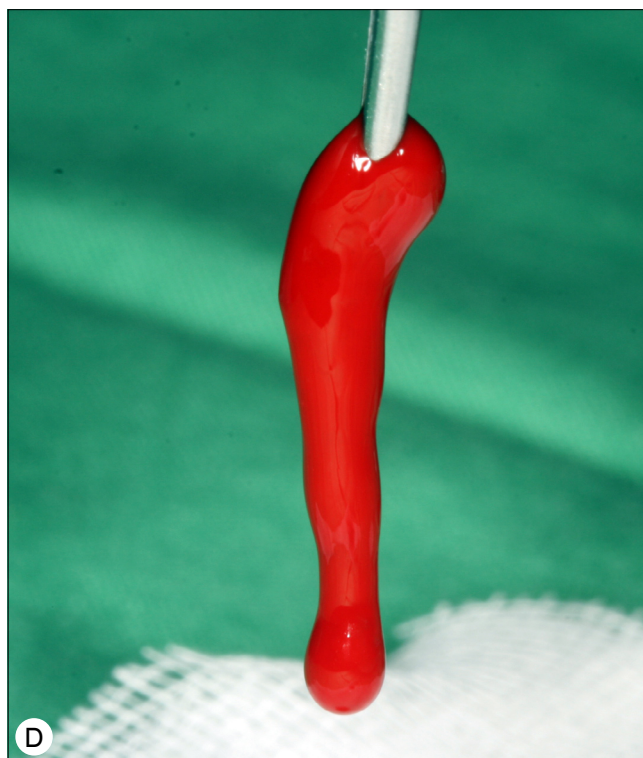
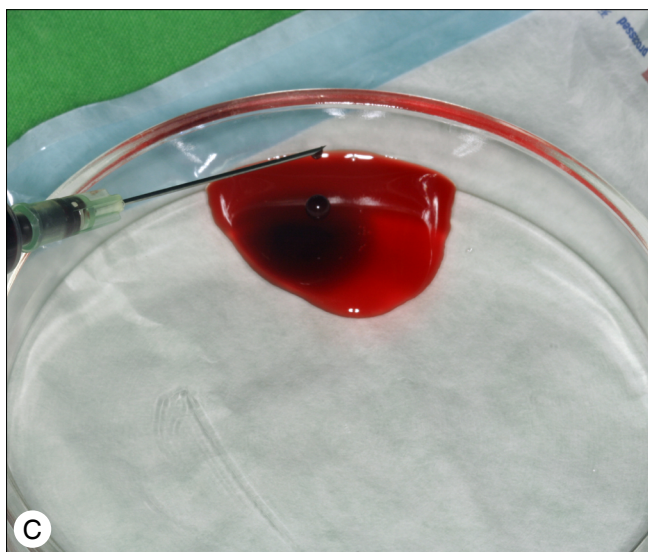
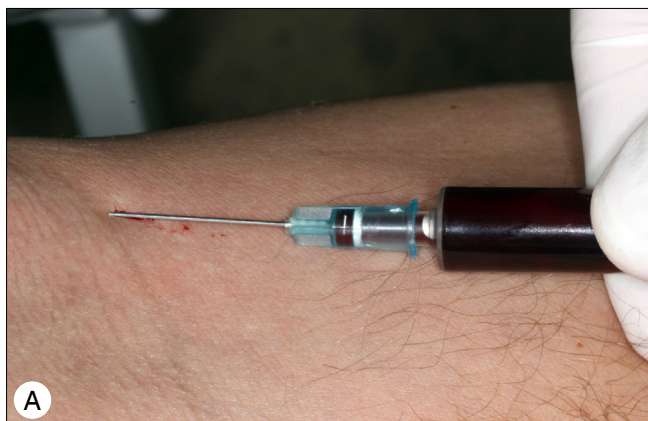
A randomizált kontrollált klinikai vizsgálat során az eredményeket a sebészi beavatkozást követő első és harmadik évben értékelték ki. A vizsgált fő paraméterek, a klinikai szondázási mélység (PD), illetve a klinikai tapadási szint (CAL), egy év elteltével mindkét csoport esetében szignifikáns javulást mutattak [4]. A teszt- és kontrollcsoportnál elért eredmények között szignifikáns különbség nem mutatkozott. A hároméves hosszú távú kiértékelések a vizsgált paraméterek tekintetében szignifikáns eltérést nem mutattak az első évben rögzített eredményekhez képest [5]. Az elért eredmények mindkét csoport esetében hosszú távon fenntarthatóak voltak. Hét év elteltével a vizsgálatban részt vett 24 főből csoportonként 2-2 fő vizsgálatára adódott lehetőség. A tesztcsoportba tartozó első páciensnél (PRG 1) a PD értéke a kiindulási 9 mm-ről 5 mm-re csökkent, a CAL értéke pedig 10-ről 5 mm-re változott 7 év elteltével, a PRG 2 páciensnél mindkét paramétert illetően az értékek 10 mm-ről 6 mm-re változtak. A kontrollcsoportba tartozó két személynél is szignifikáns javulás mutatkozott, az EMD 1 páciens esetében a PD értéke 11-ről 3 mm-re csökkent, míg a CAL értéke 11-ről 5 mm-re változott 7 év elteltével, a EMD 2 páciensnél 9-ről 4 mm-re redukálódott a PD, illetve 11-ről 4 mm-re javult a CAL érték.

A klinikai követéses vizsgálat eredményeit a radiológiai leletek is alátámasztják. (Kép 2–3.)

Megbeszélés

A műtétet követő első évben a tanulmány összes résztvevőjénél mindkét módszer esetében szignifikáns szondázási mélység csökkenést és klinikai tapadásszint növekedést tapasztaltak [4]. A hosszú távú, hároméves kiértékelés az elért pozitív eredmények stabilitásáról tanúskodott [5]. Hét évvel a regeneratív célzatú beavatkozást követően a tanulmányozott populációból csoportonként 2-2 fő vizsgálatára volt lehetőség. Jelenlegi hosszú távú vizsgálatunk alapján megállapítható, hogy mindkét kezelési módszer esetében a klinikai paraméterek javulásának mértéke egyenrangúnak tűnik, az elért eredmények 7 év után is megtartottak.

Nickles és munkatársai retrospektív esetsorozatukban parodontális vertikális csontdefektusok zománc-mátrix derivátumokkal történt ellátását követően 5 év elteltével szintén kedvező és hosszú távon fenntartható eredményekről számoltak be [13].



Kép 1: Vérolemezkében gazdag gél (PRG) előállítása
(Prof. Dr. Dóri F. műtéti anyaga):

- A: Preoperatív vérvétel PRP preparáláshoz
- B: PRP és friss vénás vér
- C: A PRG preparálása
- D: Elkészült PRG

Hasonló megfigyelések tapasztalhatók más korábbi hosszú távú követéses vizsgálatok adatai alapján is. Sculean és munkatársai több, paradontális intraosszeális defektus esetében végzett regeneratív célzatú beavatkozást követően, mind a zománc-mátrix derivátumok, mind az irányított szövetregenerációs technikák alkalmazása során, kiszámítható és fenntartható eredményekről számoltak be [15, 16, 17].

Kétségtelen, hogy a megfelelő plakk-kontroll nagymértékben hozzájárul a jó eredmények eléréséhez és ezek hosszú távú fenntartásához. A vizsgált paraméterek a bemutatott négy esetenél idővel hasonló változást mutattak, megerősítve a korábbi feltételezést, mely szerint a megfelelő szájhigiéne fenntartásával az elért eredmények hosszú távon megőrizhetőek. Úgy tűnik, hogy mindkét alkalmazott technika nemcsak az intraosszeális defektusok tekintetében hozott pozitív és tartós változást, hanem a szondázási mélység csökkenésével és

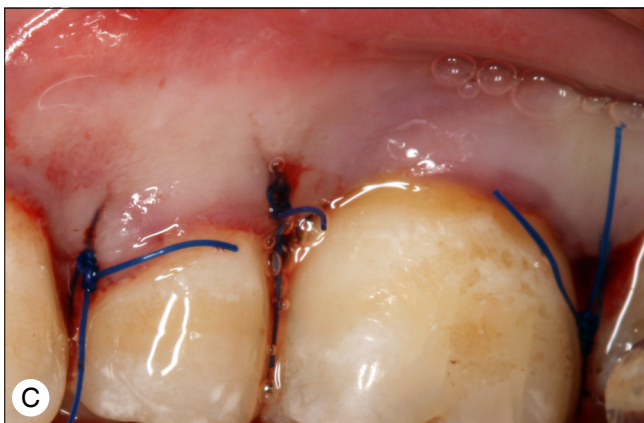
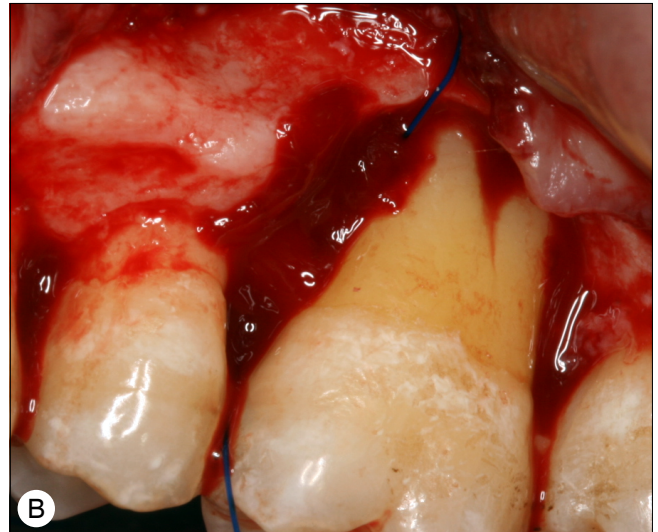
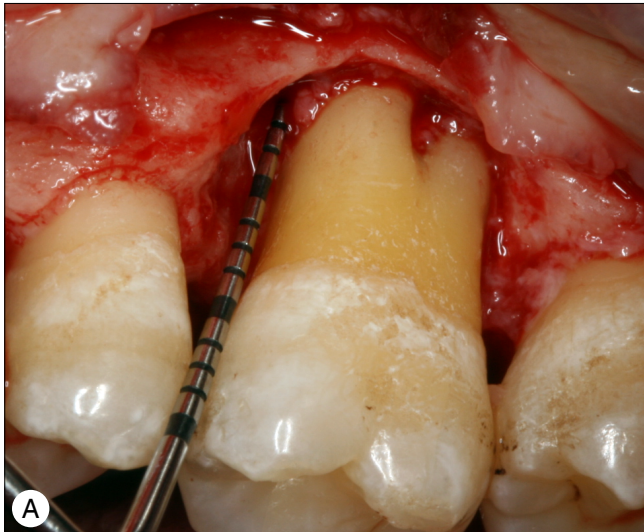
egy kedvező morfológia kialakításával nagymértékben hozzájárult a megfelelő plakk-kontroll hosszú távú fenntartásához.

Jelen vizsgálat megállapításainak értelmezésénél tekintettel kell lennünk arra, hogy tudomásunk szerint jelenleg nincs más tanulmány, amely közvetlen összehasonlítást lehetővé tene.

Ugyanakkor több kontrollált vizsgálat számol be vérolemezkében gazdag plazma (PRP) és különböző grafokkal történt kombinációjával elért eredményekről, melyek meglehetősen ellentmondásosak [1, 3, 6, 8].

Sikert befolyásoló tényező lehet a PRP előállítására alkalmazott protokoll is. Ismert tény, hogy a különböző növekedési faktorok szintje vagy aránya eltérő lehet az alkalmazott rendszernek megfelelően [18].

Annak ellenére, hogy magasabb számú paradontális vertikális defektus gyógyulásának vizsgálatára lenne szükség a műtéti technikák közötti esetleges különbség ki-



Kép 2: Intraosseális parodontális defektus kezelése PRG-vel (PRG2 eset)
(Prof. Dr. Dóri F. műtéti anyaga):

- A: Intraosseális parodontális defektus intraoperatív képe
- B: A PRG behelyezése a defektusba
- C: Sebzés
- D: 1 évvel a műtétet követően
- E: Klinikai kép 7 évvel posztoperatív
- F-H: Preoperatív, 1 és 7 éves radiológiai kontroll





Kép 3: Intraosseális parodontális defektus kezelése EMD-vel (EMD2 eset)
(Prof. Dr. Dóri F. műtéti anyaga)

- A:** Intraosseális parodontális defektus intraoperatív képe
B: Az Emdogain applikációja
C: Klinikai kép 1 évvel posztoperatív
D: 3 évvel a műtétet követően
E: 7 évvel posztoperatív
F-I: Preoperatív, 1., 3. és 7. éves radiológiai kontroll



mutatásához, jelen adatok értékes információt nyújtanak a regeneratív célzatú technikák hosszabb távú hatékonyságáról. Továbbá, hosszú-távú eredmények kiértékelése során számos nehezítő körülmény adódhat, mely elsősorban a páciensek habitusának esetleges változásában és korlátozott elérhetőségében, valamint a nehézkes adminisztrációban mutatkozik meg. Összegzőképpen, a vizsgálat szűk keretein belül, megállapíthatjuk, hogy a klinikai eredmények mindkét vizsgált anyag esetében hosszabb távon is (7 év) fenntarthatóak voltak, PRG vagy EMD alkalmazásával megbízható klinikai eredményeket sikerült elérni.

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Dóri Ferencnek nemcsak jelen tanulmány megírásához nyújtott támogató segítségéért, hanem PhD tanulmányaim során nyújtott útmutatásaiért és hasznos tanácsaiért is. Köszönöm a társszerzők segítségét, munkájuknak köszönhetően kerülhetnek bemutatásra az elért eredmények.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Irodalom

- CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, DIVINE-RESNIK T, PAVLOVIC M, KENNEY EB: A surgical reentry study on the influence of platelet-rich plasma in enhancing the regenerative effects of bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol* 2009 Jun; 80 (6): 915–923. PMID: 19485821 <https://doi.org/10.1902/jop.2009.0806000>
- DÓRI F, KOVÁCS V, ARWEILER NB, HUSZÁR T, GERA I, SCULEAN A: Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *J Periodontol* 2009; 80 (10): 1599–1605. PMID: 19792848 <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090058>
- DÓRI F, HUSZÁR T, NIKOLIDAKIS D, ARWEILER NB, GERA I, SCULEAN A: Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol* 2007; 34 (3): 254–261. PMID: 17257158 <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01044.x>
- DÓRI F, HUSZÁR T, TIHANYI D, ARWEILER NB, GERA I, SCULEAN A: Healing of intrabony defects following treatment with PRG or EMD. *J Dent Res* Vol. 92: (Sp. Issue A) Paper 1606. (2013)
- DÓRI F, HUSZÁR T, PAPP Zs, PILIHACI B, TARI N, BÁRSONY N, ARWEILER NB, SCULEAN A: Three Year Results Following Regenerative Surgery with PRG or EMD, 93th General Session of the IADR, 2015. Boston, USA, *J Dent Res* Vol. 94: Special Issue A (2015)
- DÓRI F, HUSZÁR T, NIKOLIDAKIS D, ARWEILER NB, GERA I, SCULEAN A: Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol* 2007 Jun; 78 (6): 983–990. PMID: 17539709 <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060349>
- GOTTFLOW J, NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, WENNSTRÖM J: New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986; 13 (6): 604–616. PMID: 3462208 <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1986.tb00854.x>
- HANNA R, TREJO PM, WELTMAN RL: Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2004 Dec; 75 (12): 1668–1677. PMID: 15732870 <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.12.1668>
- HEIJL L, HEDEN G, SVARDSTRÖM G, OSTGREN A: Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24 (9 Pt 2): 705–714. PMID: 9310876 <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00253.x>
- HEIJL L: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997; 24 (9 Pt 2): 693–696. PMID: 9310874 <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.1997.00693.x>
- MARX RE: Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (4): 489–496. PMID: 15085519 <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>
- MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEST RM, SCHIMMEL SR, STRAUSS JE, GEORGEFF KR: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85 (6): 638–646. PMID: 9638695 [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
- NICKLES K, DANNEWITZ B, GALLENBACH K, RAMICH T, SCHARF S, RÖLKE L, SCHACHER B, EICKHOLZ P: Long-Term Stability After Regenerative Treatment of Infrabony Defects: A Retrospective Case Series. *J Periodontol* 2017 Jun; 88 (6): 536–542. PMID: 28398116 <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160704>
- SCULEAN A, WINDISCH P, DÓRI F, KEGLEVICH T, MOLNÁR B, GERA I: Emdogain in regenerative periodontal therapy. A review of the literature. *Fogorvosi Szemle* 2007; 100 (5): 220–232, 211–219. PMID: 18078142
- SCULEAN A, SCHWARZ F, MILIAUSKAITE A, et al: Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: An 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2006; 77: 1879–1886. PMID: 17076614 <https://doi.org/10.1902/jop.2006.060002>
- SCULEAN A, SCHWARZ F, CHIANTELLA GC, ARWEILER NB, BECKER J: Nine-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative: Report of 26 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007; 27: 221–229. PMID: 17694945
- SCULEAN A, KISS A, MILIAUSKAITE A, SCHWARZ F, ARWEILER NB, HANNIG M: Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 817–824. PMID: 18647201 <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01295.x>
- WEIBRICH G, LEIS WK, HAFNER G: Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 184–190. PMID: 11958400
- WERTHER K, CHRISTENSEN IJ, NIELSEN HJ: Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: significance of VEGF in various leucocytes and platelets. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 343–350. PMID: 12387579 <https://doi.org/10.1080/00365510260296492>

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

Introduction: The aim of this retrospective case series was to clinically evaluate the long-term healing of intrabony defects after treatment with an autologous platelet-rich gel (PRG) to enamel matrix derivatives (EMD).

Case report: The presented cases are part of a controlled trial where 24 non-smoking patients with intrabony defects were treated with PRG or EMD. Evaluations were made after 1 and 3 years. In 4 cases the following parameters were assessed at baseline and 1 year, 3 years, and 7 years postoperatively: pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL). After full flap preparation, defect curettage, scaling and root planing were performed. First platelet-rich plasma (PRP) was prepared, then the addition of Ca-gluconate and fresh venous blood resulted in platelet-rich gel (PRG) formation. The intrabony defects were filled with PRG (n = 2) or EMD (n = 2) and fixed with sutures to ensure wound closure and stability.

Results: By sites treated with PRG the following changes can be observed: probing depth reduction from 9 to 5 mm, CAL changed from 10 to 5 mm in the first case and both parameters changed from 10 to 6 mm in the second case (7 years). Significant improvement has also been noted by sites treated with EMD: PD reduction from 11 to 3 mm, CAL changed from 11 to 5 mm in the first case and from 9 to 4 mm, CAL from 10 to 4 mm in the second case (7 years).

Conclusion: One year after surgery, both treatment methods resulted in significant PD reductions and CAL gains, and these results were stable after 7 years. No significant difference was observed between the 1 year, 3 years, and 7 years values. Treatment with PRG or EMD resulted in reliable clinical outcomes.

Keywords: intrabony defects, platelet-rich gel, enamel matrix derivatives, periodontal regeneration, long term follow-up