

**A BISZFOSZFONÁTOK ÁLTAL OKOZOTT ÁLLCSONT NECROSIS  
MIKROKERINGÉSI VONATKOZÁSAI**

**Ph.D. Tézis**

**Dr. Janovszky Ágnes**

**Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika,  
Sebészeti Műtéttani Intézet,  
Szegedi Tudományegyetem**

**Szeged, 2014**

## **1. BEVEZETÉS**

### **1.1. Az oro-maxillofacialis régió gyulladásos folyamatai. A periostealis folyamatok jelentősége**

Az étkezés során szájüregbe kerülő környezeti ágensekkel való folyamatos expozíció, valamint a régió gazdag vérellátása nagymértékben elősegíti a helyi szájüregi fertőzéses és steril gyulladásos folyamatok (pl. periodontitis, abscessus) gyors terjedését, egyre súlyosabb szövődményeket eredményezve (pl. sinusitis, phlegmone, fistula, intracranialis abscessus). A mandibula speciális vérellátása, azaz hogy a vérellátás főként a periostealis keringésen keresztül valósul meg, szintén predisponálja az állcsontot különböző speciális kórállapotokra (abscessus, necrosis). A jelen tézis alapfeltételezése szerint a csonthártya mikrokeringésében létrejövő morfológiai és funkcionális változások szerepet játszhatnak a mandibula különböző pathológiás folyamatainak kialakulásában.

Általánosságban kijelenthető, hogy a periosteum integritása nélkülözhetetlen a csontok élettani folyamataiban, hiszen a vérellátás biztosítása mellett hatással van a csont-anyagcserére és a regenerációra is. A csonthártya károsodása kihat a csontgyógyulási folyamatokra is, ami pl. pseudoarthrosis kialakulásához vezethet. A mandibula vonatkozásában klinikai megfigyelések igazolták, hogy a krónikus biszfoszfonát (BIS) kezelés károsítja a mandibularis mucoperiostealis szövetek vérellátását, melynek eredményeként állcsont necrosis alakulhat ki. Mindezek felvetik a csonthártya mikrokeringésében bekövetkező változások (szöveti perfúzió és gyulladásos folyamatok) jelentőségét a szájüregi kórképek pathogenesisében.

### **1.2. A mandibula regenerációs folyamatainak jellegzetességei**

Míg a hosszú csöves csontok vérellátása főként az epiphysealis and metaphysealis erek révén biztosított, addig az állcsontok esetében a mucoperiostealis szövetek felelősek a megfelelő vérellátásért. A csont-remodellatio és regeneráció szintén speciális a mandibulában, hiszen míg más csontokban elsősorban endochondralis csontosodás jellemző, addig az mandibulában elsősorban az intramembranosus csontosodás dominál. Mindazonáltal az állcsontokra rendkívül jó regenerációs készség jellemző, melynek háttérében a periostealis és csontvelői őssejtek, valamint a helyi osteoblastok speciális jelátviteli útvjai állhatnak. Az osteoporosis ugyanakkor enyhébben manifesztálódik a mandibulában, mint a vázrendszer más csontjaiban.

Egyes gyógyszerek, mint például a BIS-ok hatása szintén speciális az állcsontokban, hiszen ezek nemcsak jelentős dúsulást mutatnak ebben a régióban, de a receptor activator nuclearis factor  $\kappa$ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin jelátviteli útvonal is módosul a

mandibulában BIS-kezelés hatására, elősegítve ezzel a csontlebontási folyamatokat. A BIS-ok összességében lassítják a gyógyulási folyamatokat ebben a régióban, szemben a vázrendszer más részeiben megfigyelt hatásokkal. Érdekes különbség továbbá, hogy a BIS-ok javítják a hosszú csöves csontokban az implantátumok stabilitását, a mandibulában viszont már egyszerű sebészi beavatkozás is osteonecrosist indukálhat. A mandibularis periosteum mikrokeringési jellegzetességei vagy ezek szerepe a különböző kórfolyamatban azonban még nem ismert.

### **1.3. Periostealis mikrokeringési reakciók és ezek vizsgálati lehetőségei szájüregi és szisztémás betegségekben**

A szájüregi mikrokeringési reakciók különösen akkor kerültek az érdeklődés középpontjába, amikor felismerték, hogy a szájnyálkahártya mikrokeringési változásai jól reflektálják a gastrointestinalis rendszer keringésében bekövetkező változásokat. Ennek különösen shockos betegek esetén van nagy klinikai jelentősége. A szájüreg keringési viszonyai jól vizsgálhatóak laser-Doppler áramlásmérővel vagy egy speciális videómikroszkópos módszerrel, az orthogonális polarizációs spektrális (OPS) képalkotással. A periosteum mikrokeringésének vizsgálati lehetőségei azonban igen limitáltak a sebészi feltárás szükségessége miatt.

Ha nem csak a keringés effektivitásának változásait, de sejt-szintű gyulladós folyamatokat vagy permeabilitási változásokat is vizsgálni szeretnénk az egyedi erek szintjén, a fluoreszcens intravitalis mikroszkóp (IVM) kiválóan alkalmas a változások követésére. Munkacsoportunk ezt a módszert már használta sebészi feltárást igénylő membrán jellegű struktúrák (tibialis periosteum, synovium) vizsgálatára. Első tanulmányunkban olyan módszert dolgoztunk ki a mandibularis csonthártya mikrokeringési vizsgálatára, mely révén a struktúra vizsgálható OPS és IVM módszerekkel, valamint az *in vivo* szövettani analízisre is alkalmas konfokális lézer pásztázó mikroszkópiával (CLSM). A mandibula periosteum keringési jellegzetességeit a tibia mikrokeringési viszonyaival hasonlítottuk össze.

### **1.3. A biszfoszfonátok mellékhatásai. Az állcsont necrosis gyógyszer-indukálta formája (medication-related osteonecrosis of the jaw - MRONJ)**

A BIS-ok igen széles körben alkalmazott készítmények a különböző reumatológiai és onkológiai megbetegedések csont-szövődményeinek (általánosságban a csontlebontási folyamatok) csökkentésére. Míg a kezelés a vázrendszer legtöbb csontjában igen kedvező hatásokkal bír, a kezelés szinte minden esetben együtt jár bizonyos szövődményekkel, melyek közül a legsúlyosabb a főként harmadik generációs intravénásan alkalmazott BIS készítmények (pl. zoledronate, ZOL) által kiváltott állcsont necrosis. Számos befolyásoló

tényező ismert (alapbetegség, a BIS beviteli módja és időtartama, fennálló szájüregi betegség, társbetegségek), ami elősegítheti ennek a mai napig pontosan nem ismert etiológiájú, ám súlyos és nehezen kezelhető elváltozásnak a kialakulását. Az egyik legfontosabb rizikófaktornak az invazív fogászati beavatkozás (pl. foghúzás) bizonyult.

A kórállapot pathomechanismusának eddig ismert elemei közé tartozik a BIS készítmények direkt toxikus hatása, az általuk kiváltott gyulladással járó folyamatok, de felmerült a fertőzések jelentősége, valamint a készítmények direkt érzékszervi gátló hatása is. A BIS-ok mellett számos egyéb, főként az érzékszervi csökkentése irányában ható gyógyszer következtében is leírtak állcsont necrosist, illetve azt is kimutatták, hogy az angiogenezist direkt módon csökkentő biológiai target terápia és BIS készítmények együttes alkalmazása tovább fokozza az állcsont necrosis valószínűségét. Ennek megfelelően a kórkép megnevezése gyógyszer-indukált állcsont necrosissal (angolul MRONJ) módosult a közelmúltban. A klinikai probléma jelentőségére hívja fel a figyelmet az a tény is, hogy mivel egyre bővül a fenti gyógyszer-csoportok indikációs köre, a MRONJ prevalenciájában is hasonló változásra kell számítani. A tézis alapjául szolgáló második közleményben összefoglaltuk a jelenleg aktuális trendeket a MRONJ klinikai diagnózisa és terápiaja terén. A harmadik tanulmányunkban pedig a periosteális mikrokeringési reakciók potenciális szerepét vizsgáltuk a MRONJ pathogenesisében.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A krónikus ZOL kezelés és az invazív fogászati beavatkozás együttes hatására kialakuló MRONJ mikrokeringési következményei még egyáltalán nem ismertek. Hipotézisünk szerint a mandibularis periosteumban létrejövő mikrokeringési gyulladással járó folyamatok szerepet játszanak a BIS-indukált állcsont necrosis kórtanában.

Kutatásunk céljai között szerepelt:

1. Egy új, mikrosebészeti technikán alapuló kísérletes modell kidolgozása, mely lehetővé teszi a mandibularis periosteum különböző *in vivo* mikroszkópos technikákkal történő vizsgálatát (intravitalis fluoreszcens videomikroszkópia, orthogonális polarizációs spektrális képalkotás, fluoreszcens pásztázó lézer endomikroszkópia) patkányban.
2. A krónikus BIS kezelés mandibularis periosteumra gyakorolt mikrokeringési következményeinek összehasonlítása a tibia csontthártyában megfigyelhető reakciókkal, a MRONJ állatkísérletes modelljében.

### **3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

A kísérletek a National Institute of Health (NIH; USA) állatkísérletes szakmai ajánlásával, az Európai Tanács 86/609/EEC irányelvével összhangban és a Szegedi Tudományegyetem Állatkísérletes Etikai Bizottsága támogatásával (V/1639/2013) valósultak meg.

#### **3.1. Sebészi beavatkozások**

A Sprague-Dawley patkányok altatása 45 mg/kg dózisban intraperitonealisan (i.p.) alkalmazott Na-pentobarbitallal történt, a tracheát a légzés biztosítása, a v. dorsalis penist pedig a további altatás (fenntartó dózis 5 mg/kg) és kontrasztanyag adása céljából kanüláltuk. Az állatokat hátukon fekvő melegítő párnán helyeztük el a testhőmérséklet 36,0-37,0 °C-on tartottuk. A kísérletek során 10 ml/kg/óra dózisban Ringer-laktát infúziót kaptak az állatok. A tibialis periosteumot egy a munkacsoportunk által leírt módszer szerint a m. gracilis átvágásával preparáltuk ki; így nagy felületen vizsgálhatóvá vált a periosteum a csont anteromedialis felszínén. A mandibularis periosteum feltárását a metszőfogakkal párhuzamos, lateralis metszésből kezdtük meg, majd a m. masseter elülső szélé mentén (a profunda és superficialis izomkötegek között haladva) éppen a molaris fogak alatt értük el a periosteumot. Mindkét régió csonthártyáját atraumatikus mikrosebészeti technikával, operációs mikroszkópot (6x nagyítás; Carl Zeiss GmbH, Jena, Németország) alkalmazva tártuk fel.

#### **3.2. Kísérleti protokollok**

Kísérleteink első sorozatában a mandibula periosteum mikrokeringés anatómiai és funkcionális paramétereit vizsgáltuk *in vivo* mikroszkópos eljárásokkal. A modell mikrokeringési paramétereit a már korábban kidolgozott nagy stabilitású preparátummal, a tibialis csonthártyával hasonlítottuk össze. A második sorozatban a foghúzással kombinált krónikus BIS kezelés hatását vizsgáltuk a mandibula necrosis kialakulására, valamint szisztémás és lokális mikrokeringési reakciókra.

##### **3.2.1. Kísérleti protokoll a mandibularis periosteum *in vivo* vizsgálatára**

Az első kísérletsorozat során 10 hím patkányon vizsgáltuk a mandibularis és tibialis periosteum morfológiai és funkcionális jellegzetességeit. Mikrosebészeti feltárások után OPS módszerrel (Cytoscan™, Cytometrics, PA, USA) ellenőriztük az áramlási sebességeket mindkét régió periostealis kapillárisaiban. Ezt követően IVM felvételek készítése céljából intravénásan fluoreszcein izotiocianáttal (FITC)-jelzett erythrocytákat és rhodamine 6G-t alkalmaztunk a leukocyták jelzésére (Zeiss AxioTech Vario 100HD mikroszkóp, Carl Zeiss GmbH, Jena, Németország). Acriflavin topicalis alkalmazásával megfestettük a sejtmagokat az egyik oldali tibialis és mandibularis periosteumon a CLSM vizsgálathoz (Five1 Optiscan; Optiscan Pty. Ltd., Melbourne, Victoria, Australia). Ezt követően 150 kDa FITC-dextrant

kaptak az állatok intravénásan (i.v.) a microvascularis perfúzió vizsgálata céljából, melyről CLSM-mel, majd IVM-mel is felvételeket rögzítettünk.

### **3.2.2. Biszfoszfonát-indukálta állcsont necrosis kísérletes modellje. Szisztémás és lokális gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek vizsgálata**

Kísérleteinket 12 hetes hím patkányon (átlag testsúly: 200 g  $\pm$  20 g) végeztük, melyeket random módon osztottuk csoportokba. A fiziológiás sóoldattal kezelt kontroll és BIS-kezelt csoportokban 8 héten keresztül vizsgáltuk az állatokat. A BIS csoportban i.v. (lateralis farokvéna) zoledronate-tal (Zometa, Novartis Europharm, Budapest, Magyarország), 80  $\mu$ g/tskg dózisban, hetente egyszer, míg a kontroll állatok esetében fiziológiás sóoldattal történt kezelés éteres bódításban. A kezelés 3. hetében eltávolítottuk a jobb oldali alsó molaris fogakat i.p. alkalmazott ketamine (25 mg/kg) xylazine (75 mg/kg) altatásban. A kísérleti protokoll végén, a 9. héten intravitalis videómikroszkópiával a mikrokeringési gyulladáshoz kapcsolódó interakciókat vizsgáltuk a mandibularis periosteumban, összehasonlítva a tibialis periosteumban mért változásokkal. Ellenőriztük a nyálkahártya elváltozások és az osteonecrosis gyakoriságát és súlyosságát. A gyulladáshoz kapcsolódó folyamat különböző – (1) szisztémás (leukocytaszám, leukocyták szabadgyök-termelő képessége és NADPH-oxidáz aktivitása, leukocyták CD11b expressziója, TNF-alfa) és (2) lokális (gyulladáshoz kapcsolódó interakciók a periostealis postcapillaris venulákban) – paramétereit vizsgáltuk plazma vagy teljes vér mintákból.

### **3.3. A necrosis makroszkópos, radiológiai és szövettani vizsgálata**

A kísérleti protokoll végén, azaz 6 héttel a fogeltávolítást követően meghatároztuk a gingiva gyógyulási zavarát és súlyosságát az *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* szakmai ajánlása alapján kidolgozott saját pontrendszer segítségével. Az osteonecrosis radiológiai vizsgálatát  $\mu$ CT-vel (SCANCO vivaCT 75, Scanco Medical, Brüttisellen, Svájc) végeztük. A hisztológiai analízis decalcinálást és paraffinos beágyazást követően hagyományos hematoxylin & eosin festéssel készült metszetek alapján történt.

### **3.4. Statisztikai analízis**

Az adatok statisztikai analízise SigmaStat programmal történt (Jandel Scientific, Erkrath, Németország), melynek során a mikrokeringési gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek mind a csoporton belüli, mind a csoportok közötti (lokalizáció és kezelés vonatkozásában) változását értékeltük két-szemponos ANOVA és Holm-Sidak *post hoc* tesztet alkalmazva. A szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek és a score értékek esetében Student-féle t-tesztet alkalmaztunk. A grafikonokon és a táblázatokban a mediánt és standard hibát (standard error of mean, SEM) tüntettük fel. A szignifikancia szintet  $P < 0,05$ -nél határoztuk meg.

#### **4. EREDMÉNYEK**

##### **4.1. A mandibularis és tibialis periosteum mikrokeringésének morfológiai és funkcionális jellegzetességei. A krónikus ZOL-kezelés mikrokeringési hatásai a mandibularis periosteumban.**

Minimális különbségek figyelhetők meg a tibia és a mandibula periosteum érdenzitása között. A tibialis periosteum jellegzetessége a főként venulákból álló hálózat, míg a mandibularis periosteumban a venulák mellett arteriolák is megfigyelhetők. A két anatómiai régióban hasonló mikrokeringési sebesség értékek detektálhatók IVM és OPS módszerekkel, és a leukocytá-endothel sejt interakciók vonatkozásában sem észlelhetők jelentős különbségek. A módszerünkkel végzett feltárással lehetőség nyílik a periosteum CLSM módszerrel végzett *in vivo* vizsgálatára is, sejtek vagy érstruktúrák szintjén is.

A ZOL-kezelés nem befolyásolta az erythrocyta áramlási sebességet a kapillárisokban és homogén mikrokeringési perfúziót detektáltunk mindkét anatómiai régióban. A leukocyták gördülése a mandibularis periosteum postcapillaris venuláiban ZOL-kezelés hatására szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll állatokban, mind a foghúzás, mind pedig az intakt oldalon; a két oldal között nem volt szignifikáns eltérés. Ehhez hasonlóan a leukocyták kitapadása is szignifikánsan magasabb volt ZOL-kezelés mellett a tibialis periosteumban megfigyelthez képest.

##### **4.2. Nyálkahártya gyógyulási zavara és osteonecrosis gyakorisága, súlyossága ZOL-kezelés hatására.**

6 héttel a fogeltávolítást követően minden esetben intakt, *per primam* gyógyult gingiva volt látható a kontroll állatok esetében. Ezzel ellentétben, súlyos nyálkahártya laesiók, denudált csontfelszín észleltünk a krónikus ZOL-kezelt állatok egy részénél (6/10). A radiológiai és szövettani vizsgálatok is igazolták a necrosis tényét.

##### **4.3. ZOL-kezelés hatása a szisztémás gyulladáisos folyamatokra.**

Krónikus ZOL-kezelés hatására szignifikánsan csökkent a vérben keringő leukocyták száma. Funkcionális aktivitásuk (NADPH-oxidáz aktivitás) is szignifikáns csökkenést mutatott, míg szabadgyök-termelő képességük nem mutatott eltérést. A leukocyták felszínén expresszálandó CD11b adhéziós molekula szintje nem változott. A pro-inflammációs TNF-alfa citokin nem mutatott eltérést a krónikus ZOL kezelés hatására.

## **5. MEGBESZÉLÉS**

### **5.1. A mandibularis periostealis mikrokeringés vizsgálatának potenciális jelentősége különböző maxillofacialis kórképekben**

Habár a szájnyalkahártya mikrokeringése viszonylag jól detektálható különböző módszerekkel, a periosteum vizsgálata technikai nehézségekbe ütközik a sebészi feltárás szükségessége miatt. A mandibularis csonthártya ugyanakkor fontos szerepet játszik a helyi és általános kórállapotok állcsontra vonatkozó tüneteinek kialakításában, mely főként fontos nutritív funkciójának és osteoprogenitor sejt tartalmának köszönhető. Fontos és gyakori betegségek/beavatkozások periostealis mikrokeringési következményei sem kellően ismertek, mint pl. a foghúzás és az ezzel járó csontregeneráció, a gingivitis/periodontitis és periodontalis lebeny sebészet következményei. Az általunk kidolgozott vizsgálómódszer elősegítheti a fenti folyamatok pathogenesisének jobb megismerését, ezen kívül a mandibularis mikrokeringés sokrétű vizsgálata rágesálókban hozzájárulhat különböző terápiás jellegű beavatkozások hatékonyságának reális megállapításához.

### **5.2. A periostealis mikrokeringési gyulladáisos folyamatok lehetséges szerepe a MRONJ pathogenesisében**

A foghúzást követően számos tényező szükséges a csont és a gingiva megfelelő gyógyulásához, és MRONJ esetén e folyamatok károsodása/módosulása feltételezhető. Szakirodalmi adatok alapján a regenerációhoz szükséges osteoprogenitor-sejtek, osteoblastok és osteoclastok, a megfelelő vérellátás és a zavartalan angiogenesis is több közvetlen és közvetett útvonalon keresztül károsodhat krónikus BIS kezelés hatására. A fentiek mellett kimutatták, hogy a csontfelszínhez kötődött BIS-ok szignifikánsan nagyobb mértékben dúsulnak a mandibulában, mint a többi csontban. A BIS-ok direkt toxicitása révén károsodhat a legtöbb sejttípus, valamint romlik a fibroblastok, endothel- és epithel-sejtek proliferatioja, differenciálódása és migratioja. Más kísérletek tanúsága szerint a különböző régiókból származó osteoblastok eltérő reakciója szintén hozzájárulhat a MRONJ kialakulásához. A ZOL hatására csökkenő osteoclast aktivitás direkt módon, az ún. mevalonát útvonal gátlása révén, másrészt indirekt módon, a RANKL/osteprotegerin útvonal befolyásolásán keresztül is hatással lehet a csont resorptiora.

Mások a BIS-ok gyulladáskeltő hatását feltételezik az osteonecrosis hátterében. Állatkísérletes modellekben krónikus BIS kezelés hatására fokozott leukocyta-endothel sejt interakció volt észlelhető arthritisbe, valamint egy másik osteonecrosis modellben a mandibula gyulladáisos infiltratioja, míg a vázrendszer egyéb csontjaiban a BIS kezelés nem váltott ki ilyen hatást. Jelen kísérleteink során igazoltuk a mikrokeringési gyulladáisos



folyamatok lokalizáltságát a mandibula periosteumában, valamint fokozott intenzitását az extractio oldalának megfelelően radiológiailag kimutatható necrosistól függetlenül (mind a MRONJ-ot mutató, mind pedig a MRONJ-ot nem mutató esetekben). Érdeemes azonban hangsúlyozni, hogy foghúzás nélkül nem észleltünk gyulladással eltérést a ZOL-kezelt csoportban, mely megfigyelés alátámasztja a lokális szöveti trauma provokáló hatását a kórkép kialakulásában.

Kísérleteinkben vizsgáltuk a gyulladással kaszkád folyamat néhány szisztémás paramétereit is a szakirodalommal összevetve. Mások eredményeivel összhangban a leukocyták számában és funkcionális aktivitásában szignifikáns csökkenést mutattunk ki krónikus ZOL kezelés hatására. A leukocyták kitapadásában szerepet játszó integrin CD11b molekula expressziójában azonban nem észleltünk jelentős eltérést. A fentiek alapján a leukocyták mandibularis csonthátyában létrejövő fokozott kitapadása valószínűleg az endothel-sejtek ZOL-indukált funkcionális változásának tulajdonítható. Mivel hasonló mikrokeringési gyulladással jelenség a tibia csonthátyában nem volt megfigyelhető, feltételezhetjük, hogy krónikus ZOL kezelés hatására a mandibula csonthátyára specifikus endothelialis változások játszhatnak szerepet a MRONJ pathogenesisében.

## 5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az általunk kidolgozott módszer lehetővé teszi a mandibula periosteum *in vivo* vizsgálatát különböző mikroszkópos rendszerekkel (IVM, OPS, LSCM), biztosítva ezzel a mikrokeringési folyamatok szerepének vizsgálati lehetőségét különböző dentoalveolaris és maxillofacialis kórképekben.
2. Elsőként igazoltuk a krónikus ZOL kezelés mikrokeringési folyamatokra kifejtett hatását.
3. Kimutattuk, hogy a krónikus ZOL kezelés foghúzással együtt alkalmazva
  - a gingiva gyógyulási zavarát okozza, melyhez az esetek egy részében radiológiailag is igazolható osteonecrosis társul a mandibulában;
  - a krónikus ZOL kezelés mikrokeringési gyulladással folyamatokat okoz a mandibularis periosteumban az osteonecrosis jelenlététől függetlenül is, míg a tibiában nem észlelhetők hasonló jelenségek.
4. Mivel a krónikus ZOL kezelés nem okozott fokozott leukocytá aktivációt, a mikrokeringési gyulladással folyamatok háttérében a mandibularis periosteum fokozott endothelialis adhéziós molekula expressziója állhat, mely magyarázhatja a ZOL hatására a mandibularis és tibialis periosteum között észlelt különbséget.

## 6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezném ki Piffkó József Professzor Úrnak, témavezetőmnek a szakmai támogatásért, biztatásért és a megannyi lehetőségért, mellyel lehetővé tette szakmai és tudományos előmenetelem.

Hálásan köszönöm Dr. Szabó Andrea Tanárnőnek, témavezetőmnek szakmai irányítását a mindennapi munkám során, a kísérletekben, a cikkek és a tézis megírásában nyújtott segítségét és iránymutatását. Köszönöm, hogy hasznos tanácsaival hozzájárult munkám sikeréhez.

Köszönettel tartozom Dr. Boros Mihály Professzor Úrnak, hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy a Sebészeti Műtéttani Intézetben folytathassam tudományos munkámat.

Köszönöm Iványi Béla Professzor Úrnak és Dr. Zombori Tamásnak a szövettani metszetek elkészítése és kiértékelése során nyújtott segítségüket.

Végül szeretném megköszönni a Sebészeti Műtéttani Intézet minden dolgozójának az odaadó munkájukat.

A kutatás az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg. A kutatást a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0035 „Környezeti tényezők és genetikai faktorok interakciójának vizsgálata immunmediált és daganatos betegségek kialakulásában” c. projekt is támogatta. Jelen kutatási eredmények megjelenését "Telemedicina fókuszú kutatások Orvosi, Matematikai és Informatikai tudományterületeken" című, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatás megvalósításához az OTKA 109388 pályázati támogatás is hozzájárult.

**A TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ, TELJES TERJEDELMŰ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK**

- I. Varga R, **Janovszky A**, Szabó A, Garab D, Bodnár D, Boros M, Neunzehn J, Wiesmann HP, Piffkó J. A novel method for *in vivo* visualization of the microcirculation of the mandibular periosteum in rats. *Microcirculation*. 2014;21(6):524-31. **IF: 2.763**
- II. **Janovszky A**, Szabó A, Vereb T, Piffkó J. Current approaches for early detection and treatment of medication-related osteonecrosis of jaw. *Orv Hetil*. 2014. (in press) **IF: 0.14**
- III. **Janovszky A**, Szabó A, Varga R, Garab D, Boros M, Mester C, Beretka N, Zombori T, Wiesmann HP, Bernhardt R, Ocsosvzki I, Balázs P, Piffkó J. Periosteal microcirculatory reactions in a zoledronate-induced osteonecrosis model of the jaw in rats. *Clin Oral Invest*. 2014. (in press) **IF: 2.285**

**A TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ, LEKTORÁLT FOLYÓIRATBAN MEGJELENT ELŐADÁS-KIVONAT**

- IV. **A Janovszky**, R Varga, A Szabó, D Garab, M Boros, J Piffkó. Microcirculatory consequences of chronic bisphosphonate treatment after tooth extraction in a rat model. *Int J Oral Maxillo Surg*. 2013;42:(11)1187.

**EGYÉB TELJES TERJEDELMŰ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK**

- I. Tuboly E, Szabó A, Garab D, Bartha G, **Janovszky Á**, Erős G, Szabó A, Mohácsi Á, Szabó G, Kaszaki J, Ghyczy M, Boros M. Methane biogenesis during sodium azide-induced chemical hypoxia in rats. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(2):C207-14. **IF: 3,674**
- II. Pallagi P, Balla Z, Singh AK, Dósa S, Iványi B, Kukor Z, Tóth A, Riederer B, Liu Y, Engelhardt R, Jármay K, Szabó A, **Janovszky A**, Perides G, Venglovecz V, Maléth J, Wittmann T, Takács T, Gray MA, Gácser A, Hegyi P, Seidler U, Rakonczay Z Jr. The role of pancreatic ductal secretion in protection against acute pancreatitis in mice. *Crit Care Med*. 2014;42(3):e177-88. **IF: 6,147**
- III. Bajory Z, Varga R, **Janovszky A**, Pajor L, Szabó A. Microcirculatory Effects of Selective Endothelin-A Receptor Antagonism in Testicular Torsion. *J Urol*. 2014;pii: S0022-5347(14)03930-5. **IF: 3,753**