

Sertés eredetű xenograft vizsgálata alveolus prezervációban: Prospektív klinikai, szövettani és microCT vizsgálat

Doktori értekezés

Kivovics Márton

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó György, DSc., professor emeritus
Dr. Dóri Ferenc, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Nagy Katalin, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Márton Krisztina, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Fazekas Árpád DSc., professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Ádám, Ph.D., professor emeritus
Dr. Tóth Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2017

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés (Irodalmi háttér)	6
1.1. A processus alveolaris sebészi anatómiája	6
1.1.1. A processus alveolaris csontja.....	6
1.1.2. A processus alveolaris és a rögzítőapparat vérellátása	8
1.1.3. A fogmedernyúlvány nyirokkeringése	9
1.1.4. A fogmedernyúlvány beidegzése	9
1.2. Csontélettan.....	10
1.3. Az extractiós seb gyógyulása	11
1.3.1. A fogmedernyúlvány szöveteinek minőségi változásai a fogeltávolítást követően ..	11
1.3.2. A fogmedernyúlvány szöveteinek mennyiségi változásai a fogeltávolítást követően	14
1.4. Az alveolus prezerváció (ARP, alveolar ridge preservation) során használható bioanyagok és az alveolus prezerváció műtéti technikái.....	19
1.4.1. A csontpótló anyagok anyagtana.....	19
1.4.2. Barriermembránok	30
1.4.3. Az alveolus prezerváció műtéti technikái	33
1.5. A csontpótló anyag szövetintegrációjának lehetséges vizsgálati módszerei	40
1.5.1. Szövettan és histomorphometria	40
1.5.2. MicroCT.....	43
1.6. A vizsgálat aktualitása.....	48
2. Célkitűzések	49
3. Módszerek	50
3.1. Beteganyag	50
3.2. Sebészi beavatkozások	51
3.3. Szövetteni vizsgálat.....	53
3.4. MicroCT analízis.....	53
3.5. Statisztikai analízis	54
4. Eredmények.....	56
4.1. A klinikai vizsgálat eredményei	56
4.2. A szövettani vizsgálat eredményei	56
4.3. A MicroCT analízis eredményei	57
4.3.1. A MicroCT analízis kvalitatív eredményei	57
4.3.2. A MicroCT analízis kvalitatív eredményei	59

5. Megbeszélés	78
6. Következtetések	90
6.1. Következtetések a szövettani és microCT vizsgálatunk kvalitatív eredményeiből.....	90
6.2. Következtetések a microCT vizsgálatunk kvantitatív eredményeiből	90
6.3. Új eredmények	92
7. Összefoglalás.....	93
Summary	94
8. Irodalomjegyzék.....	95
9. Saját publikációk jegyzéke.....	126
9.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	126
9.2. A disszertációtól független közlemények.....	127
10. Köszönetnyilvánítás	128

Rövidítések jegyzéke

AFA: autologous fibrin adhesive, autológ fibrin adhezív)

ARP: alveolar ridge preservation, alveolus prezerváció

BB: bundle bone, lamina dura

BCP: biphasic calcium phosphate, bifázikus calcium phosphate

BIC: bone implant contact, csont implantátum kapcsolat

BMP: bone morphogenic protein

BMSC: bone marrow stem cell, csontvelő eredetű őssejt

BS: Bone surface, Csontfelszín

BS/BV: Specific bone surface, Specifikus csontfelszín

BS/TV: Bone surface density, Csontfelszín denzitás

BV/TV: Bone volume fraction, Csonttérfogat-arány

β TCP: betha tricalcium phosphate, béta trikalcium foszfát

cbCT: cone beam computed tomography, cone-beam komputertomográfia

Conn.: Connectivity, Konnektivitás

CT: computed tomography, komputertomográfia

DBBM: deproteinized bovine bone mineral, deproteinizált szarvasmarha eredetű csontpótló anyag

DFDBA: demineralized freeze-dried bone allograft, demineralizált liophylizált allograft

ECM: extracellular matrix, extracelluláris mátrix

EMD: enamel matrix derivate, zománc mátrix derivátum

EuN: Euler Number, Euler-szám

ePTFE: expanded-polytetrafluoroethylene, teflon

FGF: fibroblast growth factor, fibroblaszt növekedési faktor

FDBA: freeze-dried bone allograft, liofilizált allograft

GBR: guided bone regeneration, irányított csontregeneráció

GTR: guided tissue regeneration, irányított szövetregeneráció

HA: hydroxil-apatit

IGF: insuline-like growth factor, inzulinszerű növekedési faktor

i.S: Intersection surface, interszekciós felület

μ CT: microcomputed tomography, microCT

μ FEM: micro fine element model, micro-végeselemes vizsgálat

Obj.N: Number of objects, Objektumok száma

PDGF: platelet derived growth factor, vérlemezke eredetű növekedési faktor

PDL: periodontal ligament, parodontális rost

PGA: polyglycolide acid, polyglikolid sav

PLA: polylactic acid, polylaktát

Po(cl): Closed porosity (percent), Zárt porozitási arány

Po(op): Open porosity (percent), Nyitott porozitási arány

Po(tot): Total porosity (percent), Teljes porozitási arány

PoN(cl): Number of closed pores, A zárt pórusok száma

PoS(cl): Surface of closed pores, A zárt pórusok felülete

PoV(cl): Volume of closed pores, Zárt pórustérfogat

PoV(op): Volume of open pore space, Nyitott pórustérfogat

PoV(tot): Total volume of pore space, Teljes pórustérfogat

PPP: platelet poor plasma, vérlemezkeszegény plazma

PRF: platelet rich fibrin, vérlemezkedús fibrin

PRP: platelet rich plasma, vérlemezkedús plazma

RAP: regional acceleratory phenomenon

rhBMP2: recombinant human bone morphogenic protein 2, rekombináns humán BMP 2

rh-PDGF- $\beta\beta$: recombinant human platelet derived growth factor- $\beta\beta$, rekombináns humán vérlemezke eredetű növekedési faktor- $\beta\beta$

ROI: region of interest, releváns terület

SMI: Structure model index, Strukturális Modell Index

Tb.N: Trabecular number, Trabekulaszám

Tb.Th: Trabecular thickness, Trabekuláris vastagság

Tb.Pf: Trabecular bone pattern factor, Trabekuláris csont mintázati faktor

Tb.Sp: Trabecular separation, Trabekulák közti távolság

TCP: tricalcium phosphate, trikalcium foszfát

TGF- β : transforming growth factor- β

VOI: volume of interest, releváns térfogat

1. Bevezetés (Irodalmi háttér)

1.1. A processus alveolaris sebészi anatómiája

1.1.1. A processus alveolaris csontja

A processus alveolaris (fogmedernyúlvány), a mandibula és maxilla azon része, mely alveolusokból és az azokat körülvevő csontstruktúrából épül fel. A fogmedernyúlvány a fogfejlődéssel és eruptióval kapcsolatosan alakul ki. Csontjának egy része dentális folliculus eredetű sejtekből (lamina dura), más része a fogfejlődéstől függetlenül alakul ki. A fogmedernyúlvány lamina dura része a parodontális membránnal és a gyökércementtel együtt alkotja a fogak rögzítőapparátusát, melynek fő funkciója a fogak irányából érkező erők elnyelése és elosztása. ¹⁻⁵

A fogmedernyúlvány csontállománya háromféle struktúrából épül fel. A lamina corticalis érett, lamelláris csontszövetből épül fel és a fogmedernyúlványt kívülről borítja. Általában linguálisan és palatinalisan vastagabb, mint buccálisan és labiálisan. A lamina corticalis körülöleli a spongiosa-t, mely trabekuláris szerkezetű csontszövetből épül fel. A velőüregben csontvelő helyezkedik el, mely vaszkuláris struktúrákat, mesenchymális őssejtekben gazdag kötőszövetes elemeket és zsírszövetet tartalmaz. A trabekulák iránya és vastagsága részben genetikusan meghatározott, részben azoknak az erőknek a függvénye, melyek a fogakat funkció során érik. A fogmedernyúlvány belső rétege a lamina dura (BB, bundle bone, lamina compacta, alveoláris corticalis, belső corticalis), melynek szerkezete különleges abból a szempontból, hogy kollagén rostjai interkalálnak, összefonódnak a fogakat rögzítő parodontális rostokkal (PDL periodontal ligament). A lamina dura pórusrendszerén lépnek be a parodontiumot tápláló erek és az azt ellátó idegek. Egyéni anatómiai adottságoktól függően buccálisan, labiálisan a lamina corticalis és lamina dura közt hiányozhat a spongiosa, és a két réteg egymás szomszédságában fordul elő. A foggyökerek labiális, buccális oldalán a csontszövet hiányozhat, ilyenkor a fogat csak a gyökérhártya és az íny fedi. Ha a csonthiány koronálisan helyezkedik el, dehiscenciáról, ha koronálisan csonttal fedett a gyökér és apikálisabban helyezkedik el a csonthiány, fenestrációról beszélünk. A lamina dura csak megtartott fogak esetén figyelhető meg a processus alveolarisban. A fog elvesztést követően a lamina dura az

extractiós sebek gyógyulása során óhatatlanul elveszik. A lamina dura labiálisan és buccálisan arányaiban nagyobb részét teszi ki a fogmedernyúlvány csontállományának, mint palatinálisan és linguálisan. Labiálisan és buccálisan anatómiai adottságoktól (biotípus), orthodonciai rendellenességek miatt vagy fogszabályozási kezelés szövődményeként, korábban lezajlott gyulladások eredményeként a processus alveolaris csontállománya hiányozhat, vagy azt csak a lamina dura adja. Ezekben az esetekben a fogeltávolítást követően az alveolusok nagymértékű dimenziócsökkenésére számíthatunk.^{1-3, 5-7}

A lamina dura, a lamina corticalis és a spongiosa trabekuláinak csontja lamelláris szerkezetű. Osteonokból épül fel, melyeknek középpontjában egy Havers csatorna helyezkedik el, melyet koncentrikus lamellák vesznek körül. Az osteon a lamelláris csont strukturális és metabolikus egysége. A Havers csatornában futnak az osteont tápláló erek és az azt ellátó idegek. A párhuzamosan futó Havers csatornákat oldalirányú Volkmann csatornák kötik össze. Az osteonok közti teret interstitiális lamellák töltik ki, melyek korábbi az állandó remodelling tevékenység során már aktivitásukat veszített és részben resorbeálódott osteonok maradványa. A Havers csatornák körüli osteoblastok termelik a lamellák osteoidját. Az osteoid proteoglycánokból, glycoproteinekből és kollagén rostokból (legnagyobb részben I. típusú kollagén rostokból) áll. Mineralizálódása közben az osteoblastok egy része a csontlacunákban visszamarad és osteocytává alakul. A csontlacunákat (lacunae ossium) csatornácskák (canaliculi ossium) kötik össze egymással és az osteoblastok koncentrikus rétegével, melyben az osteocyták cytoplasmanyúlványa helyezkedik el. Az osteocytákat és osteoblastokat sejtkapcsoló struktúrák kötik össze. A cytoplasma nyúlványok találkozása a sejtközi kommunikáció és jelátvitel helyei. A csatornácskákban diffúzió útján jutnak el a tápanyagok a csontsejtekhez és távoznak az anyagcsere-bomlástermékek. A csont mineralizált mátrixa tehát nagy felületen érintkezik a csontsejtekkel. Ezen a felületen zajlik a mátrixba történő kalcium és foszfát ionok beépítése vagy abból történő felszabadítása, mely hormonális szabályozás alatt áll. A lamelláris csontot osteoblastok rétege borítja, mely a periosteum belső rétegét alkotja. Hasonló réteg választja el a csontot belülről, a velőürök felől; ezt a réteget endosteumnak nevezzük.^{1, 2, 5, 8}

A parodontális ligamentumok (PDL) kollagénrostjai a fogmedernyúlvány felé a lamina durában, a foggyökér felé a cement állományában horgonyzódnak el. A parodontális

ligamentumok kollagénrostjainak azon részét, mely a lamina durából ered Sharpey-féle rostoknak nevezzük. A Sharpey-féle rostok átmérője nagyobb, mint a cementben elhorgonyzott kollagénrostoké; a periférián mineralizáltak és turnoverük intenzívebb, mint a cementben elhorgonyzott kollagénrostoké. A cementben elhorgonyzott kollagénrostok érettebbek, számosabbak, átmérőjük kisebb és turnoverük alacsonyabb intenzitású, mint a lamina dura oldalán. ^{1-3, 5-7}

1.1.2. A processus alveolaris és a rögzítőapparat vérellátása

A fogak vérellátásukat az arteria dentalesből kapják, mely az arteria alveolaris superiorból és arteria alveolaris inferiorból ered. Mielőtt az arteria dentalis belép a fogba ágat ad az interdentalis septumhoz (arteria intraseptalis) és a parodontium apikális részéhez. Ez utóbbi ágak anastomózist képeznek a gyökérhártyában az arteria intraseptalis rami perforantesaival, melyek a lamina durát annak teljes magasságában átfúrva lépnek be a parodontális részbe. A gingiva vérellátását a suprapariosteális erek biztosítják, melyek az arteria sublingualis, arteria mentalis, arteria buccalis, arteria facialis, arteria palatina major, arteria infraorbitalis és az arteria alveolaris posterior superior végágai. A suprapariosteális arteria számos ágat ad a subepithelialis plexushoz, mely közvetlen a szabad ínszél (margo gingivae, gingiva marginalis) és a feszes íny (gingiva propria) epitheliuma alatt helyezkedik el. A szabad ínszélben a suprapariosteális erek, a gyökérhártyarost felől érkező erek és a processus alveolaris felől érkező erek anastomizálnak, és a junctionális epithelium alatt létrehozzák a dentogingivális plexust. Összeségében tehát a fogak és a fogmedernyűlványok lágy és keményszöveti számos artéria különböző szinteken létrehozott anastomózisaiból kapják vérellátásukat. A fogmedernyűlvány csontszövetének, az ínynak, a fogaknak és a rögzítőapparatnak vérellátását biztosító érkepletek funkcionális egységnek tekinthetők. ¹⁻³

1.1.3. A fogmedernyúlvány nyirokkeringése

A nyirokkeringés feladata a szövetközi folyadék elvezetése. A nyirokerek dúsán behálózzák a szöveteket. A nyirokkapillárisok fala egyetlen réteg endothelből áll, ezért szövettani metszeteken nehezen felismerhetők. A nyirokkapillárisok nagyobb nyirokerekbe torkollnak és mielőtt visszalépnek a vérkeringés vénás oldalára a fej-nyaki régió nyirokcsomóin haladnak át. A mandibula metsző régiójából a fogmedernyúlvány nyirokelvezetése a submentális nyirokcsomókon keresztül történik. A palatum nyálkahártyájából a mély nyaki nyirokcsomókba vezetnek a nyirokutak. A maxilla buccális és labiális oldali nyálkahártyájából és a mandibula buccális oldalán nyálkahártyájából a nyirok a submandibuláris nyirokcsomókba kerül. Az alsó metszők nyirokelvezetése a submentális nyirokcsomókon keresztül történik. A bölcsességfogakból a jugulodigastricus nyirokcsomókon keresztül vezetnek a nyirokutak. A többi fog nyirokelvezetése a submandibuláris nyirokcsomókon halad keresztül.¹⁻³

1.1.4. A fogmedernyúlvány beidegzése

A fogmedernyúlvány beidegzése a n. trigeminus ágaiból származik. A maxilla fogmedernyúlványát a n. maxillaris, a mandibula fogmedernyúlványát a n. mandibularis ágai látják el. A felső metszőfogak, szemfogak és kisőrlőfogak buccális és labiális oldalán a szöveteket a n. infraorbitalis r. labialis sup. ágai látják el. Az őrlőfogak buccális oldalán a szöveteket a n. dentales post. sup. rr. alveolares post. sup. ágai látják el. A palatinális oldal szöveit a n. palatinus major idegzi be, kivéve a metszőfogak területét; ezt a területet a n. nasopalatinus (Scarpae), n. incisivus idegzi be. A mandibula fogmedernyúlványának nyelv felőli szöveit a n. lingualis végága, a n. sublingualis látja el. A mandibula fogmedernyúlványát és a fogakat a n. alveolaris inf. idegzi be. A buccális oldalán a szöveteket a front régióban a n. mentalis, az őrlőfogak régiójában a n. buccalis, a kisőrlők tájékán pedig a két utóbbi ideg megosztva látja el.^{1-3, 9, 10}

1.2. Csontélettan

A maxilla és a mandibula fogmedernyúlványa az embrionális fejlődés során desmális (intramembranosus) csontosodással képződik. A desmális csontosodás során egy kötőszövetes telepben több gócpontban indul el a csontosodás és a kötőszövet közvetlenül csontszövetté alakul ellentétben az enchondrális csontosodással, mely a végtagok csöves csontjaira jellemző és a csontosodás porcok telepéből történik.^{11, 12}

A csont a kötő- és támasztószövetek csoportjába tartozik, jellegzetes mineralizált szerves mátrixal rendelkezik. Szerves mátrixát kollagén, nem kollagén típusú fehérjék és proteoglycánok építik fel. Szervetlen mátrixában a foszfát és kalcium ionok hydroxilapatit formában vannak jelen.^{7, 11, 12}

A csontszövetben előforduló sejtek közül az osteoblastok felelősek a csontszövet extracelluláris mátrix (ECM) molekuláinak szintéziséért és a mátrix mineralizációjának szabályozásáért. Az osteoblastok azokon a felületeken helyezkednek el, ahol aktív mátrixképződés folyik, és annak végeztével a csontfelszín borító inaktív lapos sejtekké, vagy a csontlacunákban rekedő osteocytákká válnak. Ezek a sejtformák szintetikus aktivitást nem mutatnak. Az osteocyták egymással cytoplasmanyúlványaik és sejtkapcsoló struktúrák révén kapcsolatot tartanak. Ez teszi lehetővé, hogy hormonális szabályozástól függően résztvegyenek a kalcium anyagcserében. A sejtkapcsolatok révén a felszíni inaktív osteoblastok, az aktív osteoblastok és az osteocyták funkcionális egységet alkotnak, melynek fontos feladata, hogy a csontra ható erőhatásokat érzékeljék és azokra a csontszövet megfelelő válasza kialakuljon. Ezt a folyamatot mechanotranszdukciónak nevezzük.^{11, 12}

Az osteoblastok differenciált sejtek; migrációra, proliferációra képtelenek. Osteoprogenitor sejtekből megfelelő stimulusok hatására differenciálódnak. Ezeket a stimulusokat a bone morphogenetic proteinek (BMP-k) és más növekedési faktorok (insulin-like growth factor (IGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor (FGF)) közvetítik. Az osteoprogenitor sejtek egy részében már létezik egyfajta elköteleződés, hogy osteoblastokká differenciálódjanak, sorsuk előre determinált. Ezek a sejtek a csontvelőben, az endosteumban és a periosteumban helyezkednek el. Más osteoprogenitorsejtek a megfelelő stimulus hatására köteleződnek

el osteoblast irányban és más szövetekben szervekben találhatóak. Legnagyobb jelentőségűek ezek közül a sejtek közül a periciták, melyek az erek körül helyezkednek el. A csontosodási folyamat jó vérellátáshoz, erek betöréséhez kötött. A periciták így kerülnek a sebgyógyulás és csontátépülés-csontformálódás során a csontképződés helyszínére. ^{7, 11, 12}

1.3. Az extractiós seb gyógyulása

1.3.1. A fogmedernyúlvány szöveteinek minőségi változásai a fogeltávolítást követően

Ha egy szövet a sérülést követően az eredeti szövettől eltérő fajtájú, felépítésű és funkciójú szövettel pótlódik, reparációról (repair) beszélünk. Bizonyos szövetek azonban -köztük a csontszövet is-, ideális körülmények meglétekor sérülésük esetén az eredeti struktúrával és funkcióval rendelkező szövettel gyógyulhatnak, melyet regenerációnak nevezünk. ^{7, 12, 13}

Az extractiós sebek gyógyulását számos állatkísérletes modellen és humán szövettanokon is vizsgálták. ¹⁴⁻¹⁷

A seb csontos regenerációt hátráltathatja és reparációval történő gyógyulását előidézheti a csontseb elégtelen vérellátása, vaszkularizációja, a keletkező véralvadék, később a granulációs szövet nem megfelelő stabilitása, a csonttól eltérő, annál gyorsabb proliferációjú szövetfeleségek betörése a csontsebbe és a seb bakteriális felülfertőződése. ^{12, 13}

A csontregeneráció szakaszai:

1. véralvadék képződés
2. sebtisztulás
3. szövetképződés
4. a szövetek modellingje, remodellingje

Ezek a szakaszok szigorú sorrendben követik egymást, de az adott seb különböző területein más-más szakaszok figyelhetők meg ugyanabban az időpillanatban.¹² Az alveolus apikális harmadában jelenik meg először osteoid szövet (az első hét végén) és később itt már trabekuláris csont figyelhető meg, miközben a seb marginális részében még érett granulációs szövet látható (az első hónap végén). A seb marginális részének lassabb gyógyulását minden bizonnyal a szájüreg közelsége, fertőzésnek való kitettsége okozza.^{8, 11, 12}

A fogeltávolítást követő vérzés során a véralvadási kaszkád aktiválódik és fibrinháló képződik. Az ebben fennakadó sejtes elemekkel kialakul a coagulium, mely elzárja a sebet és az ereket és elállítja a vérzést. A coagulium állománya növekedési faktorokat tartalmaz, mely gyulladáshoz vezet és mesenchymális őssejtek differenciálódását váltja ki. A mátrix továbbá irányítja a sejtek mozgását a sebüregben. Néhány nap múlva beindul a fibrinolysis és a véralvadék helyét fokozatosan granulációs szövet foglalja el.^{12, 13}

A sebtisztulási szakaszban először neutrophil granulociták, később macrophágok jutnak a sebbe és megtisztítják azt az elhalt szövetrészeketől és baktériumoktól. A macrophágok nemcsak a fagocitózisban vesznek részt, hanem citokineket és növekedési faktorokat szintetizálnak és szekretálnak, melyek szabályozzák a mesenchymális őssejtek migrációját, proliferációját és differenciálódását. Feladatuk végeztével végbemegy a neutrophil granulociták apoptózisa, maradványaikat a macrophágok kebelezik be, melyek azután elhagyják a sebet. A fogeltávolítás traumája miatt a csont egy része nekrotizál; a sebtisztulási szakaszban megtörténik ennek a résznek az osteoclastos rezorpciója.¹¹⁻¹³

A szövetképződési szakasz kezdetén a szomszédos csontvelőből és gyökérhártyából mesenchymális őssejtek vándorolnak a sebbe. Proliferációjukkal és extracelluláris mátrix képzéssel létrehozzák a granulációs szövetet. Az éretlen, korai granulációs szövet kevés mesenchymális sejtből, éretlen, vékony kollagénrostokból, betörő erek kezdeményeiből és számos macrophágból áll. Az érett, késői granulációs szövet kevés macrophagot, rengeteg fibroblastszerű mesenchymális sejtet, újonnan képzett ereket és érett kollagénrostok bonyolult hálózatát tartalmazza. Fibropláziának nevezzük a granulációs szövetben a mesenchymális sejtek intenzív extracelluláris mátrix szintézisét. Az angiogenezissel és a fibropláziával olyan jó vérellátású differenciálatlan kötőszövet jön létre, melyben beindulhat a csontképződés. Az ereket körülvevő kötőszövetből származó

periciták osteoblast irányba differenciálódnak és extracelluláris mátrixot termelnek, melyben a kollagénrostok szabálytalan, fonatos elrendeződést mutatnak. Az osteoblastok beindítják az extracelluláris mátrix mineralizálódását, és ezzel osteoid szövet keletkezik. Az osteoblastok egy része az osteoid szövetben reked és osteocytává alakul, így alakulnak ki az elsődleges, primaer osteonok. Az így kialakuló szövetet fonatos csontszövetnek (woven bone) nevezzük. A fonatos csontszövet gyorsan keletkezik az erek mentén, kollagénrostjai szabálytalan elrendeződést mutatnak, sok osteoblastot tartalmaz és mechanikai ellenállóképessége gyenge. Pár hét alatt az extractiót sebet már fonatos csontszövet tölti ki, mely sok osteoprogenitor sejtjével, részben mineralizálódott extracelluláris matrixával, jó vérellátásával megteremti a remodelling feltételeit.^{12, 16}

A modelling és remodelling során az éretlen, fonatos csontszövet fokozatosan érett, lamelláris csontszövetté alakul, az elsődleges, primaer osteonokat, másodlagos, secunder osteonok helyettesítik. A csontra ható megterhelés állandó változása és a fogak mozgása (fogsabályozó kezelés hatására, a fogak erupciója, attríciója, mesializációja, elongációja) következtében a csontszövet folytonos átépülését: modellingjét-remodellingjét figyelhetjük meg. Irányított erőhatások hatására a csont architektúrája rezorpció és appozíció révén megváltozik, hogy alkalmazkodjon az új körülményekhez. A remodelling során a spongiosa csonttrabekuláinak és a corticális csont lamelláinak rezorpciója és új osteonjainak képződése kapcsolatosan egymással egyensúlyban történik, miközben a mineralizált csont architektúrája, mennyisége változatlan marad. A remodelling kiemelt jelentőségű az újonnan képzett primer, fonatos csontszövet (woven bone) lamelláris csontszövetté való átépülésében, mely növeli a csont teherbíró képességét. A remodelling újítja meg továbbá az öregedő csontszövetet is. A rezorpció érbetöréssel kezdődik, mely körül a csont felszínén osteoclastok láthatóak. Az osteoclastok a vér monocytáiból kialakuló többmagvú óriássejtek, melyek képesek a keményszövetek (csont, dentin és cement) mineralizált mátrixának lebontására. A mineralizált mátrix anorganikus komponensének, a hidroxyl-apatitnak a lebontása szerves savak (tejsav) elválasztásával történik, míg az organikus mátrix lebontása részben elválasztott enzimek, részben osteoclastos fagocytózis útján lehetséges. Fénymikroszkópos szinten az aktív csontfelszínre kitapadt osteoclast körül a mátrix lebontása miatt ún. Howship-féle lacuna alakul ki. A betörő ér körül rezorpciós csatorna alakul ki. A rezorpciós tevékenységgel kapcsolatosan az ér körül koncentrikusan

elhelyezkedő osteoblastok, melyek az ér körül elhelyezkedő mesenchymális őssejtekből (BMSC, bone marrow stem cell), pericitákból differenciálódnak lamelláris szerkezetű csontot képeznek. A betörő ér kezdeti szakaszán a csontképzés előrehaladottabb, mint a betörő ér végső szakaszán, így a képződő csontstruktúra kúp alakú. Innen származik az angol szakirodalomban ismert neve: cutting cone. Bone Multicellular Unit-nak (BMU) nevezzük azt az egységet, mely a remodellingért felelős osteoclastokból, osteoblastokból és az általuk termelt osteoidból áll.^{3, 10-12}

Egy kutyákon végzett vizsgálat szerint a sebgyógyulás 60. napjától az alveolus koronális harmadában egy keményszövetes híd képződése figyelhető meg, mely mintegy lezárja az alveolust. A corticalizálódás úgy zajlik, hogy a kezdetben kialakuló fonatos csontszövetet remodellingje során lamelláris csont helyettesíti. A spongiosára direkt módon lamelláris csontból felépülő corticális rétegződik, melyen periosteális réteg alakul ki. A periosteum szoros kapcsolatba kerül a fölötte elhelyezkedő nyálkahártyával.⁸

A fogeltávolítást követően tehát, az alveolust kitöltő coagulum 24 órán belül stabilizálódik, megindul a fibinolízis és a 2.-3. napon granulációs szövet tölti ki a sebet. Az első hét végére éretlen granulációs szövet tölti ki az alveolust, melynek apikális részén már osteoid szövet figyelhető meg. Ekkorra az epithelium összezáródik a seb felett. Az első hónap végére már trabekuláris csontszerkezet is megfigyelhető az alveolus apikális részén, a seb koronális részét érett granulációs szövet tölti ki. A második hónap végére a teljes alveolust trabekuláris csont foglalja el, mely aktív remodelling jeleit mutatja.^{12, 13}

1.3.2. A fogmedernyűlvány szöveteinek mennyiségi változásai a fogeltávolítást követően

A processus alveolaris csontállományát fenntartó inger az a rágóerőből adódó fiziológiás, funkcionális terhelés, melyet a fogak a parodontális ligamentumok által húzóerőként közvetítenek a csontra. A fogeltávolítást követően funkcionális terhelés hiányában megkezdődik az alveolusok atrophijája.^{9, 18-22} Az extractiós sebek zavartalan gyógyulása során a processus alveolaris csontvolumene mind horizontális, mind vertikális dimenzióban csökken.^{19, 23} Ha a rehabilitációt implantátumokon elhorgonyzott vagy azokon megtámasztott fogpótlással tervezzük, az alveolusok atrophijája az implantátumok

beültetéséhez elégtelen csontkínálathoz, a korona gyökér arány megváltozásához, az implantátumok protetikai szempontból nem megfelelő vagy kompromisszumos helyzetéhez és esztétikai problémákhoz vezethet.^{9, 23}

Schropp és mtsai vizsgálata szerint a fogeltávolítást követően az extractiós seb zavartalan gyógyulásakor a fogmedernyúlvány 50%-ot veszít vastagságából. Ennek a dimenziócsökkenésnek a kétharmad része az első három hónapban következik be. A gyógyult fogmedernyúlvány egyik esetben sem érte el a szomszédos fogaknál mérhető vertikális dimenziót. Az eredmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség maxilla és mandibula, illetve különböző fogcsoportok extractiói esetén.¹⁸

Misawa és mtsai munkájukban cone beam CT segítségével követik egy évig a keményszövetek mennyiségi változásait olyan fogeltávolítások esetén, amikor a szomszédos fogak megtartottak voltak. Eredményeik szerint bár az alveolusok atrophija a teljes magasságában érinti a fogmedernyúlványt, az a koronális és középső harmadban a legkifejezettebb, így a fogmedernyúlvány orthoradiális metszetben háromszög alakúvá válik a rezorpció eredményeként.⁶

A fogeltávolítást követően a fogmedernyúlvány csontja, és a lágyszövetprofil is mennyiségi és minőségi változáson mennek keresztül.^{18, 24, 25} Egyetlen és több szomszédos fog eltávolítását követően is megfigyelhető, hogy a csontrezorpció buccálisan vagy labiálisan nagyobb mértékű, mint palatinálisan vagy linguálisan. Ennek oka egyrészt abban keresendő, hogy a remodelling során felszívódó lamina dura arányában nagyobb részét képezi a vékonyabb buccális csontfalnak, másrészt a külső felületi rezorpció is arányaiban nagyrészt érinti a gracilis buccális-labiális csontot, mint a vastagabb palatinális-linguális csontfalat. A vertikális dimenziócsökkenéshez hozzájárul, hogy gyakran crestálisan csak a lamina dura alkotja a buccális csontfalat és így a horizontális dimenziócsökkenésnek vertikális aspektusa is lehet.^{2, 9, 24}

Humán és állatkísérletes vizsgálatok szerint a lebenyképzés hozzájárul a külső felszíni rezorpcióhoz és a lebenyképzésben érintett fogak tapadásvesztéséhez, mivel a periosteum csonttól való elemelése csökkenti a csont vérellátását. A buccális-labiális és linguális-palatinális csontfal külső oldalán megfigyelhető rezorpció azonban lebenyképzés nélkül is lezajlik, melynek oka lehet a rágóterhelésből adódó funkcionális

fenntartó inger hiánya és a szervezetnek a fogatlan fogmedernyűlvány genetikai programjára való törekvése is.^{7, 9, 26-28}

Moláris régióban végzett fogeltávolítások esetén nagyobb mértékű az alveolusok atrophiája, mivel a széles alveolus buccális és linguális csontfalai közti csonthíd kialakulása és a corticalizáció több időt vesz igénybe.^{2, 29, 30}

Egyes vizsgálatok arra utaltak, hogy a fogeltávolítást követően azonnal beültetett titán csavarimplantátumok a periimplantáris rés csontpótló anyagokkal vagy barriermembránokkal való ellátása nélkül is megelőzhetik az alveolusokban lezajló remodelling folyamatot, mely a gyökérhártya és lamina dura felszívódása miatt a vertikális és horizontális dimenziócsökkenéshez vezet.³¹⁻³⁴

Újabb eredmények szerint a remodelling és az alveolusok atrophiája lezajlik függetlenül attól, hogy a fogeltávolítás helyére azonnali implantátumot ültetünk be, vagy természetes úton hagyjuk gyógyulni.^{9, 31, 35}

Qahash és mtsai állatkísérletes vizsgálatuk során azonnali implantációkat végeztek és vizsgálták a buccális csont rezorpcióját. Eredményeik szerint a vastagabb buccális falak esetén kisebb mértékű volt a rezorpció, mint vékonyabb buccális falak esetén. 2mm volt az a buccális falvastagsági küszöbérték, mely felett, a rezorpció már elhanyagolható volt. Következtetéseik szerint azonnali implantáció esetén csak vastag megtartott buccális fal esetén számíthatunk sikerre.³⁶

Braut és mtsai retrospektív cone beam CT vizsgálatukban a maxilla frontrégiójában mérték a buccális csont vastagságát. Crestálisan és midfaciálisan mérve a frontfogak mindössze 11,4%-ánál találtak vastag (1mm-es vagy annál nagyobb) buccális csontot. A szerzők vékony és hiányzó buccális fal esetén az implantációval egyidőben kontúraaugmentációt tartanak szükségesnek, ezért javasolják cone beam CT vizsgálat elvégzését már a fogeltávolítást megelőzően, amennyiben implantációs fogpótlást tervezünk.³⁷

Januário és mtsai hasonló metodikával vizsgálják a meglévő frontfogak alveolusának buccális falát. Eredményeik szerint a buccális fal szinte minden fognál 1mm-nél vékonyabb és az esetek 50%-ában 0,5mm-nél vékonyabb.³⁸

Chappuis és mtsai vizsgálatukban atraumatikusan, lebenyképzés nélkül végzett fogeltávolítások után közvetlenül, és 8 hét múlva készült cone beam CT-k alapján vizsgálták a buccális fal rezorpcióját. Megfigyelték, hogy vékony (1mm-nél vékonyabb) buccális fal esetén midfaciálisan átlagosan 7,5mm-es (62%-os) vertikális dimenziócsökkenésre, míg vastag (1mm-nél vastagabb) buccális fal esetén mindössze 1,1mm-es (9%-os) vertikális dimenziócsökkenésre számíthatunk. Megtartott egészséges szomszédos fogak esetén a rezorpció elsősorban midfaciálisan volt kifejezett, proximálisan a dimenziócsökkenés jóval kisebb mértékű volt.³⁹

A fogmedernyűlvány lágyszöveteinek minőségi és mennyiségi változásai a fogeltávolítást követően kiemelt fontossággal bírnak, hiszen amennyiben implantációs fogpótlást tervezünk, az azt körülvevő lágyszövetek részben meghatározzák a pótlás esztétikáját. Továbbá ezek a lágyszövetek képezik majd a periimplantáris szövetek első immunológiai védelmi vonalát. A megfelelő vastagságú, szélességű és konzisztenciájú nyálkahártya fontos szerepet játszhat a periimplantáris szövetek hosszútávú stabilitásában és a biológiai szövődmények megelőzésében.²⁵

A vastagabb lágyszövetek nemcsak több kollagénrostot jelentenek, hanem több érkepletet; ez a toxikus anyagcserevégertermékek jobb kiürülését és hatékonyabb immunválaszt tesz lehetővé.^{13, 40} A vastagabb lágyszövetek jobban reagálnak a traumára, lebenymanipulációra és jobb a gyógyulási hajlamuk mind parodontális, mind implantációs sebészetben.⁴⁰⁻⁴²

A maxilla frontrégiójában megtartott fogak esetén a keratinizált gingiva vastagsága általában nem haladja meg a 0,5-1mm-t. Vastagsága nem mutat összefüggést a buccális csontfal vastagságával.⁴³⁻⁴⁷ Az irodalomban számos műtéti módszer és bioanyag leírását megtaláljuk, melyek alkalmazásával lehetőség nyílik az implantátum körüli lágyszövetek vastagítására, szélesítésére és konzisztenciájuk javítására.^{25, 48}

A bőrtől eltérően a szájüreg nyálkahártyája kevésbé hajlamos hegképződésre. Magyarázhatja ezt az immunmediátorok kisebb mértékű termelődése és a gyulladással sejtek alacsonyabb szintű infiltrációja, kevesebb ér képződése, az extracelluláris mátrix összetételének eltérése és a profibrotikus faktorok alacsonyabb szintje, mely a szájnyálkahártya sebek gyógyulását bizonyos szempontból a foetális kültakaró hegmentes gyógyulásához teszik hasonlatossá.^{13, 49}

Chappuis és mtsai megtartott szomszédos fogak esetén vizsgálták a fogeltávolítást követően 8 hétig a lágyszövetek gyógyulását. Eredményeik szerint a fogmedernyúlvány lágyszöveinek dimenzióváltozásának 50%-a már az első két hétben lezajlik. Megfigyeléseik szerint a lágyszövetek vastagságának változása nagyban függ a buccális csontfal vastagságától. Amennyiben a buccális csontfal vastag és felszívódása kismértékű, olyan négyfalú defektus keletkezik, melyben a csontosodás mind a négy fal felől megindul és a falak által védett módon lezajlik. Ezekben az esetekben a lágyszövetek számottevően nem változnak, átlagosan 0,7-0,8mm vastagságuk maradnak. Ezzel szemben, ha a buccális csontfal vékony, 8 hét alatt a lágyszövetek vastagsága meghétszereződik. Ennek oka az lehet, hogy a vékony buccális fal rezorpciójával a defektus nem védett a szövetbenövés ellen és a csontszövetnél nagyobb proliferatív hajlamot mutató kötőszövet beburjánzik az alveolusba.⁵⁰

Iasella és mtsai GBR technikával végeztek alveolus prezervációt liophilizált allograft (FDBA) és kollagénmembrán kombinációjával. Eredményeik szerint a lebenyes feltárásban végzett fogeltávolítások esetén buccálisan szignifikánsan nőtt a beavatkozást követően a lágyszövetek vastagsága, míg a GBR technikával prezervált alveolusok esetén csökkent. Ennek oka abban keresendő, hogy amikor membránt használunk a gyógyulás kezdeti szakaszában a lebeny elsősorban a lebeny bázisa felől kapja a vérellátását, így a vérellátás csökken.⁴⁰

Kirkland és mtsai ugyancsak az alveoláris lágyszövetek atrophijáról számol be felszívódó membránok használatakor.⁵¹

1.4. Az alveolus prezerváció (ARP, alveolar ridge preservation) során használható bioanyagok és az alveolus prezerváció műtéti technikái

Az alveolus prezerváció megőrzi a fogeltávolítást követően a fogmedernyúlvány csontkínálatát és a gyógyulási folyamatok során minimalizálja a processus alveolaris vertikális és horizontális dimenziócsökkenését.^{9, 18, 40, 52-69}

Az irodalom számos műtéti technika és bioanyag eredményes felhasználásáról beszámol alveolus prezerváció esetén.⁶⁹

1.4.1. A csontpótló anyagok anyagtana

Egy 1986-os konszenzus konferencia definíciói szerint:

Bioanyagoknak nevezzük azokat az élettelen anyagokat, melyeket azzal a céllal állítunk elő, hogy biológiai rendszerekkel kerüljenek interakcióba.

A befogadó szervezet válasza nem más, mint az élő rendszer válasza a bionyanyag jelenlétére.

A biokompatibilitás a bioanyag azon képessége, hogy az adott helyzetben megfelelő választ váltson ki a befogadó szervezetből miközben funkcióját betölti.

Ezek az általános definíciók megfogalmazzák, hogy a biokompatibilitás relatív fogalom. Függ attól, hogy milyen bioanyagokat milyen élő rendszerrel hozzuk kapcsolatba, milyen céllal tesszük azt, és hogy a bioanyagokra adott számos lehetséges szervezeti reakció közül melyik felel meg céljainknak. Ezek a definíciók kizárják az élő anyagokat a bioanyagok köréből, pedig az élő anyagok, szövetek szervezetbe juttatása lehetőséget ad arra, hogy azok aktív élettani folyamatait hasznosítsuk. Az élő anyagok, szövetek biomechanikai, biokémiai, strukturális tulajdonságai jól definiálhatók, kizárásuk a bioanyagok köréből szükségtelen.⁷⁰

Az 1986-os konferencia eredményeire épülő 1991-es konszenzus konferencia a következőkkel egészíti ki a definíciókat:

Bioanyagnak nevezzük azokat az anyagokat, melyeket abból a célból hozunk érintkezésbe biológiai rendszerekkel, hogy a szöveteket, szerveket, vagy a szervezetet valamilyen funkcióját megfigyeljük-diagnosztizáljuk, kezeljük, augmentáljuk, pótoljuk, helyreállítsuk.

Bioaktív anyag olyan anyag, melyet abból a célból állítunk elő, hogy biológiai aktivitást váltsunk ki vagy befolyásoljunk.

Csontos kötődésnek nevezzük azt a folyamatot, melynek során fizikokémiai úton közvetlen kapcsolat alakul ki az implantátum és a csontmátrix közt.

A biodegradáció nem más, mint a bioanyag lebontása, melyet az élő rendszer mediál. ⁷¹

A csontpótlás olyan eljárás, melynek során pótoljuk a hiányzó, illetve helyreállítjuk a kóros folyamat által érintett csontos anatómiai struktúrákat. A csontpótlások kiemelt felhasználási területét képezik az állcsont- és szájpadhasadékos betegek ellátása, az elvesztett csontszövet pótlása traumatizált betegeken, egyes plasztikai sebészeti beavatkozások és preprotetikai szájsebészeti beavatkozások teljes lemezes fogpótlások készítését és implantációt megelőzően. Kiemelt jelentőségű az implantációt megelőzően a megfelelő csontkínálat megteremtése csírahiány (aplasia) esetén, hiszen ebben az esetben a fogmedernyúlvány az előtörő fogak hiányában gyakran fejletlen. A daganatos betegségeken átesett gyermekek műtéti, kemoterápiás és sugárterápiás kezelésének mellékhatásai között számos dentális fejlődési zavar szerepel. Előfordulhatnak ezekben az esetekben fogsorzáródási (orthodonciai) rendellenességek, hypoplasia, gyökérfejlődési zavarok, fogelőtörési zavarok és aplasia is. Kihívást jelent ennek a betegcsoportnak a megfelelő életminőség biztosítása, melyben a fogászati implantáció és különböző csontpótlási technikák nagy segítségünkre vannak. ⁷²

Az ideális csontpótló anyaggal szemben a következő elvárásokat támasztjuk:

1. Legyen biokompatibilis, mely magában foglalja, a teratogenitás, carcinogenitás, toxicitás hiányát. Az antigenitás hiánya elengedhetetlen a hosszútávú tolerancia kialakítása végett; gyulladáscsökkentő és a graft ellen irányuló immunológiai reakciók annak kilökődését okozzák. ⁷³
2. Legyen képes csontszövetet képezni a benne található vitális osteoblastok proliferációja által, vagy oszteokondukciónal irányítsa a csontszövet képződését. Legyen

oszteoindukciós képessége a rekrutálódó mesenchymális őssejtekre, hogy azok csontszövet képzésére differenciálódjanak. Stabilizálja a coagulumot és biztosítja annak mechanikai ellenálló képességét a gyógyulás idejére.

3. Az ilyen folyamatok eredményeképpen kezdetben képződött csontszövet lamelláris csontszövetté épüljön át.

4. Az így kialakult érett csont a folyamatos átépülés (remodelling) során ne szívódjon fel, és ne legyen észlelhető funkciócsökkenés sem.

5. Legyen képes biztosítani az implantátum primer stabilitását, amennyiben az implantáció és a csontpótlás egy ülésben történik.

6. Legyen könnyen elérhető és megfelelő mennyiségben álljon rendelkezésre, minél kisebb költséget róva a betegre és az ellátórendszerre.

7. Teljesen zárja ki a fertőzés átvitelének lehetőségét.

8. Legyen könnyen adaptálható a recípiens régióhoz, és legyen könnyen kezelhető.

9. Ne képződjön csont ott, ahol eredetileg nem volt.^{74, 75}

Egy anyag biokompatibilitása a szervezettel való kölcsönhatása szerint három különböző szinten nyilvánulhat meg: a bioanyag lehet inert, bioaktív, vagy biodegradábilis.⁷⁶

A bioinert anyag és a befogadó szervezet kapcsolatát a biokémiai interakció teljes hiánya jellemzi. Ennek előnye, hogy a biodegradáció hiányában annak végtermékei nem károsíthatják a szervezetet, mint ahogy ez történik bizonyos fémek, ötvözetek, polymerek és üvegkerámiák lebontása során. Ezen anyagok degradációs produktumai sokszor allergének, carcinogének. A biokémiai interakció hiányának másik aspektusa, hogy ezek az anyagok a csontba nem integrálódnak, attól ezeket -kiváltképp ha megterheljük őket-, kötőszövetes réteg választja el.⁷⁶

A bioaktív anyagok jellemzője, hogy a szövetek közé juttatva, azokból biokémiai választ váltanak ki vagy módosítanak. Ez történhet biodegradációjuk produktumainak köszönhetően. A calcium phosphate biokerámiák közül elsősorban a hydroxil-apatit (HA) esetében ez csak kezdetben és limitáltan jelenti rezorpciójukat, amíg felszínükön kristályképződés indul meg. A bioanyag szemcséinek legnagyobb része a szervezetben

állandó marad. A bioanyag felszínén képződő hydroxil-apatit kristályréteg megfelelő felszínt nyújt az osteoblastok és osteoprogenitor sejtek megtapadásához. A közvetlenül a bioanyag felszínén történő csontképződés hozza létre az erős mechanikai kapcsolatot csont és bioanyag közt; ez teszi lehetővé, hogy a biomechanikai kapcsolat ne csak porózus, hanem denz bioanyag szemcsék körül is kialakuljon. Az interfácen az osteoblastok és az osteoclastok is extracelluláris mátrixfehérjéket (laminin, fibronectin, adhéziós glycoproteinek) szintetizálnak, melyek mindkét sejtfeleség megtapadását lehetővé teszik. ^{76, 77}

A biodegradábilis anyagok nagyrészen vagy teljes egészében lebomlanak a befogadó szövet működésének eredményeképp. Csontpótló anyagok esetében ideális, ha a biodegradáció üteme összhangba kerül a csontképzés ütemével. A biodegradábilis anyag felhasználásának számos előnye van.

1. Nem marad idegentest a csontpótló területen.
2. A csontpótló területen maradó bioanyag nem akadályozza, nem módosítja a csont remodellingjét.
3. Az így képződött csont biomechanikailag ellenállóbb, teherviselésre alkalmasabb, mint a csontpótló anyag szemcséit, újonnan képződött csontot és velőűröket vegyesen, nem természetes microarchitektúrában tartalmazó csont.

A csontpótló anyag oszteokonduktivitása nem más, mint a graft azon funkciója, hogy a gyógyuló területre érkező osteoblastok és osteoprogenitor sejtek kitapadását elősegítik és olyan porózus bonyolult térbeli struktúrát hoznak létre, mely lehetővé teszi a sejtek migrációját és a neoangiogenezist. A kitapadt osteoblastok I-es típusú kollagén, alkalikus foszfátáz, proteoglycánokat és mátrix fehérjéket (osteocalcin, osteopontin) szintetizálnak és irányítják a szerves mátrix mineralizálódását. A celluláris válasz minősége és intenzitása függ a csontpótló anyag összetételétől, szemcseméretétől, felszínének porozitásától, érdességétől. ^{75, 78}

Az oszteoindukció az a mechanizmus, mellyel elérhető, hogy egy differenciálatlan mesenchymális szövet csontképzés irányába köteleződjön el. Urist írta le először BMP-
ket (Bone Morphogenic Protein) az aktív növekedési faktorokat, melyek vizsgálatában lehetővé tették az extraskeletális csontképződést a subcután és intramusculárisan beültetett demineralizált csontmátrixban.⁷⁹ Csak 1988-ban sikerült izolálni a BMP-
ket,

melyek az egyre növekvő TGF- β (transforming growth factor- β) család tagjai és az egyedüli növekedési faktorok, melyek a mesenchymális őssejtek chondroblastos és osteoblastos differenciációját képesek kiváltani. Az extracelluláris mátrixba ágyazva vannak jelen és annak sérülésekor felszabadulnak. Számos mechanizmussal járulnak hozzá a csontképződéshez: kiváltják az őssejtek chemotaxisát, osteoblastos differenciációját, és a neoangiogenezist. A BMP 2-nek és BMP7-nek a legkifejezettebb az oszteoinduktív hatása a BMP-k közül.⁷⁶ Howell és mtsai szerint a rekombináns humán BMP2 (rhBMP2) alkalmas alveolus prezervációra.⁸⁰ Boyne és mtsai arcüreg augmentációkban használták sikerrel a rhBMP2-t kollagén szivacs hordozón és nem találtak komoly mellékhatással a betegek követése során.⁸¹ Jellemzően az rhBMP2 bejuttatásakor egy korai, fiziológiásnál nagyobb dózisú növekedési faktor leadás figyelhető meg a hordozóból, mely szisztémás és helyi toxicitást okozhat. A nagy rhBMP2 koncentráció csökkentheti azoknak a sejteknek a számát, melyek annak hatására a csontképzés irányába tudnának differenciálódni. Elmondható tehát, hogy a növekedési faktor ideális hordozója egyenletesen és hosszútávú növekedési faktor leadást kell biztosítson.⁸²⁻⁸⁴

Tayapongsak és mtsai 1994-es munkájukban mandibula rekonstrukció során 33 esetben számolnak be autológ fibrin adhezív (AFA, autologous fibrin adhesive) felhasználásáról. Eredményeik szerint ez az autológ vérkészítmény felére csökkenti a remodelling beindulásához szükséges időt. További előnye, hogy ragasztó jellegű tulajdonsága egyszerűsíti a csontpótló anyag műtéti helyen maradását és vérzéscsillapító hatással is rendelkezik.⁸⁵

Oszteoindukció elérhető vértlemezkedés plazma (PRP, platelet rich plasma) felhasználásával is. A PRP előállításánál a vénás vért a véralvadás gátlása mellett centrifugálással három frakcióra különítjük el: a vörösvértestekre, a vértlemezkészegény plazmára (PPP, platelet poor plasma) és a PRP-re. A vérkészítmény elkészítése 20-30percet vesz igénybe, és a műtét kezdeti lépéseivel párhuzamosan végezhető. A PRP nagy koncentrációkban tartalmaz vértlemezke eredetű növekedési faktort (PDGF, platelet derived growth factor), TGF β_1 -t (transforming growth factor β_1) és TGF β_2 -t (transforming growth factor β_2), melyek a sebgyógyulási folyamatok korai szakaszában játszanak kiemelt szerepet. A PDGF-t elsősorban a vértlemezkék szintetizálják, de előállítják a macrophágok és az endothelium is. Kötőszövetes gyógyulást indít be, de

szerepe van a csontregeneráció és repair kezdetekor is. A PDGF legfontosabb hatása a macrophág aktiváció, mely a sebtisztulást eredményezi, a mitogenezis, melynek a proliferatív sebgyógyulási szakaszban van szerepe és az angiogenezis. A TGF β ₁ és TGF β ₂ elsősorban parakrin mediátorként, azaz a közvetlenül szomszédos sejtekre- a fibroblastokra, csontvelő eredetű őssejtekre és a preosteoblastokra hatnak. Ezek a célsejtek ugyancsak képesek TGF β szintézisre és így saját működésük szabályozására (autokrin reguláció). A TGF β az osteoblastokra mitogén és chemotaktikus hatást fejt ki és kiváltja az osteoblastok extracelluláris mátrix szintézisét. A TGF β közvetlenül gátolja az osteoclastok működését, a csontrezorpciót. A vérlemezkék élettartama a gyógyuló sebekben nem hosszabb, mint 5 nap. A PDGF mégis hosszabb távon fejt ki hatását egyrészt, mert az osteoblastok, melyekre mitogenetikus hatását kifejti TGF β -t szintetizálnak; másrészt, mert a macrophágok aktivációjával olyan sejtek kerülnek a sebbe, melyek a 3. naptól átveszik a növekedési faktorok szintézisének feladatát. A macrophágok migrációját irányító tényező továbbá az oxigéngrádiens, mely a hypoxiás seb és a normoxiás sebet körülvevő szövetek közt fennáll. A gyógyuló seb revaszkularizációjával az oxigéngrádiens megszűnik és a macrophágok elhagyják a gyógyuló sebet. Ez 4 hét után következik be, amikor a sebet éretlen fonatos csontszövet tölti ki.⁸⁶⁻⁹⁰ Számos vizsgálat beszámolt a PRP használatának jótékony hatásáról csontpótlásokkal kapcsolatban.^{86,91-94} Más vizsgálatok nem támasztották alá, hogy a PRP önmagában vagy más csontpótló anyagokkal kombinációban elősegítené a csontos gyógyulást.⁹⁵⁻¹⁰⁷

A vérlemezkedés fibrin (PRF, platelet rich fibrin) egy olyan második generációs vérvérműanyag, mely a teljes vér antikoagulálása nélküli azonnali centrifugálásával nyerhető. A PRF sebgyógyulást elősegítő anyag, mely alkalmas arra, hogy TGF β -át és PDGF-et ne csak - a PRP-hez hasonlóan- a sebgyógyulás korai szakaszában, hanem folyamatosan szabadítson fel. A PRF hasonlóan raktároz és szabadít fel gyulladáscsökkentő citokineket (TNF α , IL1 β , IL6), melyek a sebgyógyulás proliferatív, exsudatív stádiumában kapnak szerepet, illetve gyulladásgátló citokineket (IL4, VEGF), melyek a szövetformálódás kezdetét szabályozzák. A PRF elősegíti a fogeltávolítás után az extractiós seb csontosodását és epithelializációját és a csontmaturációt arcüreg augmentációt követően.¹⁰⁸⁻¹¹² Gürbüzler és mtsai bölcsességfogak eltávolítását követően 4 héttel nem figyelték meg a PRF gyógyulást elősegítő hatását.¹¹³ Agarwal és mtsai

humán intraosseális parodontális defektusok regenerációját végzik demineralizált, lyofilizált csonttal PRF-fel kombinációban vagy anélkül. Megfigyeléseik szerint jobb eredmények érhetők el a regeneráció során PRF használatakor.¹¹⁴ Castro és mtsai irodalmi áttekintése szerint a PRF jótékony hatással lehet a csontregenerációra és az oszteointegrációra, azonban nem áll rendelkezésünkre elegendő tapasztalat ennek alátámasztására.¹¹⁵

Az oszteogenezis úgy segíti elő a csontképzést, hogy az augmentálandó területre vitális csontképző sejteket és differenciálatlan mesenchymális őssejteket ültetünk be. Ez saját csontvelő, autológ csont átültetésével történhet. Kompozit graftok esetén oszteoinduktív és oszteokonduktív anyagokkal kombinálva segíthetjük elő a csontképződést.⁷⁵

A csontpótló anyagokat eredetük szerint öt csoportba sorolhatjuk.

1. Az első csoportba tartoznak a természetes forrásból nyert graftok.

Ebből a csoportból kiemelkedik a csontpótló anyagok arany standardjának tartott autológ csont, de ide tartoznak az azonos faj egyedeiből származó allograftok és a más faj egyedeiből származó xenograftok, köztük a phytogenikus (tengeri élőlényekből származó) graftok.⁷⁵

Az autológ csont a csontpótló anyagok arany sztandardjának tekinthető; oszteogenikus hatású graft, mely tartalmazza a csontregenerációhoz szükséges osteoprogenitorsejteket, növekedési faktorokat és scaffoldot is. Vaszkularizált lebeny átültetésekor vérrellátása is biztosított. Biokompatibilitásuk adott, használatakor a fertőzések átvitele kizárt; immunológiai válaszreakciót nem váltanak ki. Hátrányuk a vételi hely morbiditásából és a rendelkezésre álló mennyiség elégtelenségéből adódhat.⁷⁵

Allograftok használata kiküszöbölheti az autograftok hátrányait. Cadaverből vagy élő donorból nyerhetők, így azonban oszteogenitásukat elvesztik, oszteoinduktívak, oszteokonduktívak lehetnek. A fertőzések átvitele csak feldolgozásukkal minimalizálható. A feldolgozás során inaktíválódnak az extracelluláris mátrixfehérjék, növekedési faktorok így a graft oszteoinduktivitását is elveszti. Friss allograftokat ma már nem használunk, a feldolgozott allograftok közül a demineralizált liophylizált allograft (DFDBA: demineralized freeze-dried bone allograft) immunogenitása a legkisebb.^{75, 84,}

Porózus, természetes eredetű hydroxil-apatit nyerhető tengeri organizmusok szerves vázának és állati eredetű csont feldolgozásával. Bizonyos indikációs területeken használva előnyös tulajdonságuk lehet, hogy biodegradációjuk elhanyagolható, így hosszútávon vázat képeznek és fenn tudják tartani a helyet az újonnan képződött csontnak. Biodegradációjuk kis mértékű és függ a keramizáltsági szinttől, a szemcsemérettől és a porozitástól. A „Bio-Oss” (DBBM: deproteinized bovine bone mineral) a szájsebészetben talán legelterjedtebben használt xenograft; szarvasmarha eredetű. Előállításánál magas hőmérsékleten és NaOH (nátrium-hydroxid) felhasználásával az anorganikus összetevőket eliminálják. ^{75, 117}

A „Gen-Os” „Osteobiol” porózus, corticospongiosus, sertés eredetű xenograft, melyet alacsony hőmérsékleten (maximum 150°C-on) hőkezelnek, hogy megőrizzék a hydroxil-apatit és I. típusú kollagén természetes struktúráját. ^{52, 53, 57, 60, 118} Az I. típusú kollagén a csontvelő eredetű őssejtek osteoblastos differenciálódását indukálja. ¹¹⁹ Az ilyen módon feldolgozott csontpótló anyag más, magas hőmérsékleten kezelt xenograftokhoz képest nagyobb mértékű biodegradációt mutat. ¹²⁰

2. A második csoportba soroljuk a szintetikus (alloplastikus) csontpótló anyagokat, melyek közül legelterjedtebbek a calcium phosphate biokerámiák, calcium sulphate-ok, bioüveg kerámiák, és a degradálódó valamint nem degradálódó polimerek.

A csontszövetet mineralizált mátrixa különbözteti meg más kötő és támasztószövetekből. A mátrix szerves komponensének 70%-a finom apatitkristályokból, 30%-a amorph calcium phosphate-ból áll. A hydroxil-apatit kristályok legelőször a kollagén rostokban jelennek meg, majd epitaxiálisan növekednek, azaz a növesztett réteg úgy épül fel a hordozó felületen, hogy azzal megegyező kristályszerkezet jön létre. Kis mennyiségben előfordul még a csontban octacalcium phosphate, calcium pyrophosphate, és brushite is. ^{75, 121, 122}

A csontpótlások szempontjából a legjobb biokompatibilitású anyagok a calcium phosphate biokerámiák, melyek közül gyakorlati jelentőséggel a hydroxil-apatit (HA) és a β tricalcium phosphate (β TCP) bír. Az apatitok családjába hexagonális kristályszerkezetű anyagok tartoznak. A phosphate ionok rigid váza egy csatornát ölel körül, melyekben más anionok szabadabban mozognak. A calcium és phosphate atomok

aránya (Ca/P arány) ezekben a vegyületekben 1,67. A csoport legjellemzőbb anyaga a hydroxil-apatit, melynek összegképlete: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Szubsztitúciókra van lehetőség: a calcium ionokat natrium, magnesium, stroncium ionok, a phosphate ionokat sulphate, carbonate ionok, a hidroxid ionokat carbonate és fluorid ionok helyettesíthetik. A karbonát és fluorid tartalmú apatitok az osteoclastos aktivitást gátolják. A TCP vegyületekben a cink szubsztitúciónak van hasonló hatása.^{73, 121-124}

Míg az apatitok esetében különböző kémiai összetételű anyagokat sorolunk egy családba hasonló kristályszerkezetük alapján, addig a tricalcium phosphate család esetében különböző kristályszerkezetű anyagokat foglalunk össze tapasztalati képletük alapján. Az ebbe a családba tartozó vegyületek közös jellemzője ugyanis az, hogy a Ca/P arány 1,50. Összegképletük: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Ide tartozik az amorph TCP, az apatit kristályszerkezetű apatit TCP, a trigonális kristályszerkezetű β TCP, a monoklin kristályszerkezetű α TCP és a trigonális kristályszerkezetű HP (high pressure) TCP. A calcium phosphate biokerámiák közül az adott nyomás és hőmérséklet értékeken különböző vegyületek stabilak. Az α TCP-ot magas hőmérsékleten (legalább 1125°C) állítják elő és a β TCP-tal ellentétben biológiai környezetben részben hydroxil-apatittá hidrolizál.^{73, 122, 123}

A calcium phosphate biokerámiák biokompatibilitásukat annak köszönhetik, hogy kémiai összetételük a keményszövetek szervesen összetevőjéhez hasonlatos, melyet legjobban magával a hydroxil-apatittal modellezhetünk. Azon felül, hogy ezek az anyagok biokompatibilisek, bioreaktívak is: a biodegradábilis β tricalcium phosphate esetében felszívódásuk kedvezően hat a környező keményszövetekre, a rosszul oldódó hydroxil-apatit pedig azáltal segíti elő a csontképződést, hogy a műtéti területen maradvá közvetlen kapcsolatba kerül a csonttal. A calcium phosphate biokerámiák biodegradációja oldódással vagy sejt mediált módon történik; üteme ideális esetben megegyezik az újonnan képződő csont növekedésének ütemével. A biodegradációban résztvevő sejtek osteoclastok, többmagvú óriássejtek és ritkább esetben macrophágok.^{125, 126 121}

A β tricalcium phosphate 12-18 hónap alatt, az új szövet kialakulásával megegyező ütemben teljesen felszívódik, és helyét a környező csontszövethez anatómiai és funkcionálisan hasonló csontszövet foglalja el.^{122, 123, 127-132}

A hydroxil-apatit hosszútávon a szervezetben marad. Hosszútávú követéses vizsgálatok szövettani eredményei szerint 8-11 évvel az implantációt követően gyakorlatilag

változatlan formában megtalálhatók a csontpótló anyag szemcséi a műtési területen. ¹³³⁻¹⁴¹

A calcium phosphate biokerámiák közé tartozó hydroxil-apatit viselkedését a biológiai rendszerekben nem eredete -tehát, hogy természetes forrásból származik vagy szintetikus csontpótló anyagról beszélünk, hanem fiziko-kémiai tulajdonságai határozzák meg. A szinterezéssel előállított hydroxyl-apatit biokerámiák jóval kisebb mértékű biodegradációt mutatnak, mint a precipitációval előállítottak. A kis, csonthoz hasonló kristályméret és a karbonáttal való szubsztitúció az oldékonyság növelésével felgyorsítja a hydroxil-apatit biodegradációját. ¹⁴²⁻¹⁴⁴

A calcium phosphate biokerámiák degradációjában osteoclastok, többmagvú óriássejtek és kisebb mértékben macrophágok vesznek részt. Az osteoclast miután kitapadt a bioanyag felületére extracellulárisan kompartmentet képez, ahol savas kémhatást hoz létre. A savas kémhatás hatására a calcium phosphate biokerámiák oldékonysága megnő és a kompartmentben a calcium ion koncentráció megnő. Ez direkt módon szabályozza az osteoclast működését: az felfüggeszti a rezorpciós tevékenységet és migrációs szakba kerül. ⁷⁶

A calcium phosphate biokerámiák oldékonysága nagyban függ összetételüktől. Savas közegben a TCP 12,3-szor jobban oldódik, mint a HA. *In vivo* az oldódás magas Ca^{2+} és PO_4^{3-} ion koncentrációkat okoz, melyek carbonate apatit formájában precipitálódik és ez a réteg felelős a csontpótló anyag és a csont közti erős interface-ért. A precipitálódó apatitréteget csontszerű apatitnak (bone like apatit) nevezzük. Az apatit kristályok képződése a biokerámiák felszínén beindítja az epitaxiális kristálynövekedést. Így a HA szemcsék degradációja megtorpan és a szemcsék integrálódnak az újonnan képződött csontba. Ezzel szemben a β TCP felszínén a beültetéskor nem keletkezik precipitálódó apatitréteg, emiatt a csontpótló anyag szemcséje közvetlen kapcsolatba kerül a csonttal és ez lehetővé teszi azok teljes degradációját. ^{75, 134-141, 145, 146}

A calcium phosphate biokerámiák porozitása lehetővé teszi az osteoprogenitor sejtek migrációját és irányítja az erek benövését a gyógyuló csontsebbe. Megnöveli a csontpótló anyag és a közvetlenül hozzá kapcsolódó újonnan képződött csont közti felületet ezzel járulva hozzá a gyógyuló szövet mechanikai stabilitásához. A sejtes választ befolyásolja a pórusok mérete, interkonnektivitása és a pórusok összes térfogatának a teljes

térfogathoz viszonyított aránya. A pórusok mérete alapján megkülönböztetünk microporozitást (a pórusok kisebbek, mint $5\mu\text{m}$) és macroporozitást (a pórusok nagyobbak, mint $100\mu\text{m}$). A macroporozitás játszik szerepet az oszteokonduktivitásban, de mindkettő elengedhetetlen a felszívódásban. Legalább $100\mu\text{m}$ -es porozitás ajánlott. A $300\mu\text{m}$ -nél nagyobb pórusok elősegítik a csontosodást.¹⁴⁷ Az ennél kisebb porozitás nem-mineralizált osteoid szövetbenövését ($75\text{-}100\mu\text{m}$), vagy kötőszövetes gyógyulást ($10\text{-}44\mu\text{m}$, $44\text{-}75\mu\text{m}$) eredményez. A nagy pórusokba direkt érbenövés lehetséges és a magas oxigenizáció kedvez a direkt csontosodásnak. Kisebb pórusok esetén alacsonyabb oxigén ellátás mellett osteochondrális szövet alakulhat ki.^{148, 149}

A teljes pórus térfogat arányának növekedése a szövetek szabadabb benövését eredményezi. Ha ez az arány túl nagy, az egyrészt csökkenti a szerkezet mechanikai stabilitását, másrészt befolyásolja a csontos gyógyulást és megakadályozhatja, hogy a remodelling során a kialakuló trabekuláris rendszer megfeleljen a mechanikai terhelésnek. Kisebb, denzebb szemcsék esetén azok elmozdulása a mátrixban lehetséges, illetve az újonnan képződő csont azokat körülnőheti és kialakulhat a terhelésnek megfelelő trabekuláris struktúra.^{76, 121}

A porozitás interkonnektivitása azt jelenti, hogy a pórusok egymás felé fordulva bonyolult járatrendszert hoznak létre, melyben nincsenek „zsákutcák”. Az interkonnektivitást a csontpótló anyagok előnyös tulajdonágának tartjuk, hiszen mechanikailag és mikrokeringési szempontból is elősegíti a csontpótló anyag tartós szervülését. Megjegyzendő azonban, hogy ha a graftot vitális csontképző sejtek átvitelére szánjuk, az „zsákutcák” hiányában kevésbé lesz képes ezeket a sejteket megtartani és ez a szervülést lassíthatja.^{76, 121}

A calcium phosphate biokerámiákat természetes forrásból nyerik, vagy amorph calcium phosphate vegyületből szinterezéssel állítják elő. Szinterezéskor különböző nyomásértékeken hőkezelésnek ($1100\text{-}1300^\circ\text{C}$) teszik ki az alapanyagot. A felhasznált alapanyag Ca/P aránya határozza meg a végterméket. Ha a Ca/P arány 1,7 hydroxil-apatit, ha 1,5 TCP képződik. Más arányok esetében a végtermék vegyes, ezt nevezzük bifázikus calcium phosphate-nak (BCP). A szinterezett részecskék közti rések adják az anyag microporozitását. A denz kerámiákat először nagy nyomáson tömörítik majd szinterezik. A porózus kerámiákat naftalin jelenlétében tömörítik, majd a naftalint

szublimáltatják és az így keletkezett porózus struktúrát a szinterezés során megőrzik. A porozitás hidrogén peroxid alkalmazásával is elérhető. A porózus bioanyag gyártására alkalmas technikák továbbá a sókimosás (salt leaching), gázzal történő habosítás (gas foaming), fázis szeparáció (phase separation), és a lyophilizálás (freeze drying). A microporozitás megnöveli a felületet, melyen a csontképzést indukáló fehérjék adszorbeálódnak, az ionok áramlása végbemehet, és lehetővé teszi az osteoprogenitorsejtek kitapadását proliferációját és differenciálódását, így járulva hozzá a bioanyag integrációjához, degradációjához.¹⁴⁹

Fontos, hogy a biokerámiák gyártása, kezelése, sterilizálása és beültetése során annak tisztaságát megőrizzük. Az ajánlások szerint 50ppm-nél nem lehet nagyobb a szennyeződések koncentrációja az anyagban.⁷⁵

3. A harmadik csoportba a kompozit graftok tartoznak, melyek esetében a különböző graftok kombinációja növeli az oszteokonduktivitást és az oszteoinduktivitást.^{150, 151}
4. A negyedik csoportba természetes eredetű vagy rekombináns növekedési faktorok tartoznak, melyek önmagukban, vagy más csontpótló anyagokkal kombinációban használatosak.⁸² Ide tartoznak a BMP-k, illetve a PRP és a PRF, mely számos biológiai mediátort tartalmaz.
5. Az ötödik csoportba vitális mesenchymális őssejtek tartoznak, melyeket önmagukban vagy megfelelő scaffold segítségével juttatunk be a műtéti területre.^{75, 152}

1.4.2. Barriermembránok

Az irányított szövetregenerációs (GTR, Guided Tissue Regeneration) eljárások célja a fogágybetegség következtében elveszett parodontális szövetek újraképződésének elősegítése. Az irányított szövetregeneráció - barriermembránok révén - megakadályozza a gingivális epithelium és kötőszövet benövését a parodontális defektusba a műtét utáni időszakban, lehetővé téve, hogy a szabad gyökérfelszín a parodontális ligamentumokból származó sejtek népesítsék be. Így lehetővé válik a gyökércement, az alveoláris csontszövet és a parodontális ligamentumok újraképződése. Szövettanilag, a szabad

gyökérfelszínen cementappozíció és a cementbe ágyazott, gyökérfelszínre merőleges ligamentumok figyelhetők meg; valódi új kötőszövetes tapadás alakul ki.¹⁵³⁻¹⁵⁸

Az irányított szövetregenerációban széleskörűen elterjedt a fel nem szívódó ePTFE teflon membrán, mely a barriermembránok arany standardjának tekinthető.^{153, 159} Mára már különböző felszívódó membránok is rendelkezésünkre állnak. A felszívódó membránok alkalmazásának előnye, hogy elkerülhető a második műtét, a nem felszívódó membrán eltávolítása. Számos felszívódó membrán teljesíti a barriermembránokkal szemben támasztott általános követelményeket; közülük legelterjedtebbek a kollagén membránok.^{153, 160-167} Számos információ és tapasztalat áll rendelkezésre felszívódó membránok és csontpótló anyagok együttes használatáról is a parodontális regeneratív sebészetben.^{162, 163, 168-171}

A GTR technika- melyet Nymann és Karring az 1980-as évek elején alapoztak meg preklinikai kutatásaikkal- eredetileg a gyulladás következtében károsodott fogágy szöveteinek regenerációjára szántak a csont regenerációjában is elterjedt.^{172, 173} Az irányított csontregeneráció (GBR, guided bone regeneration) állatkísérletes¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ és klinikai vizsgálatok¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ alapján alkalmas a csont augmentációjára azokban az esetekben, amikor nem áll rendelkezésre megfelelő csontkínálat az implantációt megelőzően. További állatkísérletek¹⁸¹ és klinikai vizsgálatok szerint a GBR technika alkalmazható implantátumok melletti csontdefektusok regenerációjára is.¹⁸²⁻¹⁸⁷

A korai vizsgálatokban membránként rendszerint teflon (ePTFE, expanded polytetrafluoroethylene) membránokat használtak okklúzív barrierként. Az ePTFE membránok hátránya, hogy nem felszívódó membránok, ezért használatukkal egy második műtéti beavatkozás válik szükségessé azok eltávolítása végett. A titánerősítésű ePTFE membránok csontpótló anyag nélkül alkalmasak helyfenntartásra olyan defektusok esetén, melyek konformációja ezt megköveteli. Bár a nem felszívódó membránok használata továbbra is elterjedt és bizonyos indikációkban felhasználásuk számos előnyt nyújt, egyre inkább elterjednek a felszívódó membránok mind a GTR, mind a GBR területén. A felszívódó membránok anyaga lehet természetes vagy szintetikus polymer; kollagén, vagy valamilyen alifás poliészter (pl.: polylactid (PLA polylactide acid), polyglikolid (PGA, polyglycolide acid)).

A cellokluzivitás mellett bizonyos szerzők szükségesnek találják, hogy a membrán, melyet GBR céljából használunk permeábilis legyen nutritív célból. Schmid és mtsai szerint ez nem szükséges a *de novo* csontképződéshez.¹⁸⁸ Sandberg és mtsai arra jutottak, hogy a nem permeábilis felszívódó membrán használata a kisebb oxigénellátottság miatt a csontseb chondrogén csontosodásához vezet, míg a permeábilis ePTFE membránnál a jobb oxigénellátás miatt dezmalis csontosodásra számíthatunk a patkány állkapocs modellben.¹⁸⁹ Zellin és mtsai vizsgálatukban különböző porozitású ePTFE membránokat vizsgáltak patkány calvaria modellben. Minden pórusméret mellett a 12. hétre csontos gyógyulást tapasztaltak, de a kis pórusméretű membrán esetén a *de novo* csontképzés üteme elmaradt a többi, nagyobb pórusméretű membránoknál tapasztaltaktól. A gyengébb lágyszövetintegráció miatt a kis pórusméretű membránok használatakor lágyszövet-benövést figyeltek meg a defektus széle felől.¹⁹⁰ Ezek alapján a vizsgálatok alapján tehát elmondható, hogy a porozitás nem szükséges csontos gyógyuláshoz, de ideális porozitás javítja a membránok teljesítményét a tápanyagok átáramlása és a defektus szélének lezárása által.

A felszívódó membránok nem alkalmasak helyfenntartásra, ezért azt vagy csontpótló anyag használatával, vagy csavarok, szegecsek blokkgraftok, mervítések segítségével érhetjük el.^{191, 192}

A kollagénmembránok eredetük szerint lehetnek humán, sertés és szarvasmarha eredetűek. Gyors degradációjukat a kollagénrostok közti keresztkötések létesítésével lehet lassítani, melyet glutáraldehiddel, formaldehiddel, vagy enzimkezeléssel érnek el. Bár a keresztkötésekkel a felszívódási idő megnövelhető és a membrán tovább betöltheti okklúzív barrierszerepét, ez a membrán szövetintegrációjának és a vaszkularizációjának csökkenését eredményezi.^{193, 194}

Az „Evolution”, „Osteobiol” membrán sertés pericardium eredetű kollagénmembrán, melynek felszívódási ideje 3-4 hónap. Barrier funkcióját 8 hétig fejt ki.¹⁹⁵ Mint az általában a kollagénmembránoknál megfigyelhető dehiscencia esetén a műtéti terület másodlagos gyógyulással záródik, így megfelelő szájhigiéné mellett elkerülhető a graft elvesztése. Klinikai vizsgálatok szerint eredményes alveolus prezerváció végezhető a membrán lebennyel történő zárása nélkül is.^{57, 60, 196}

1.4.3. Az alveolus prezerváció műtéti technikái

Az irodalomban az alveolus prezerváció számos technikájának leírását megtaláljuk. Számos bioanyag használható alveolus prezerváció céljából. Jó eredmények érhetők el irányított csontregenerációval (GBR Guided Bone Regeneration) és lebenyképzés nélküli technikákkal. GBR technika alkalmazásakor használhatunk felszívódó és nem felszívódó membránokat csontpótló anyaggal, mint fillerrel, vagy anélkül. Az irodalmi áttekintések az alveolus prezerváció eredményességéről számolnak be. Az irodalomban fellelhető vizsgálatok és irodalmi áttekintések egyetértenek abban, hogy bár kismértékű horizontális és vertikális dimenziócsökkenés elkerülhetetlen a fogeltávolítást követően, ezen technikák alkalmazása azt minimalizálni képes.^{29, 56, 69, 197-200}

Az irodalom megosztott abban a kérdésben, hogy szükséges-e az extractiós seb per primam zárása az alveolus optimális gyógyulásához. Barriermembrán használata esetén a szerzők általában lebennyel zárják az alveolust. A lebenyképzés a periosteum felemelésével csökkenti a csont vérellátását és ez a csont rezorpciójához vezet, továbbá marginális recessziót, az interdentalis papillák sérülését és a feszes íny szélességének csökkenését okozhatja. Más vizsgálatok nem találtak szignifikáns különbséget az alveolus prezerváció hatékonyságában attól függően, hogy azt lebenyképzéssel, vagy anélkül végezték.⁴ Bizonyos vizsgálatok arról számolnak be, hogy ha felszívódó membránokat szándékosan nem fedünk lebennyel, az nem hátráltatja a gyógyulási folyamatokat sem szövettani értelemben, sem pedig a vertikális és horizontális dimenziócsökkenés szempontjából.^{26, 27, 29, 30, 57, 199-204}

Számos szerző eredményei szerint a fillerrel ellátott alveolusok koronális részén szinte kizárólag kötőszövetesen encapsulált csontpótló anyag szemcsék láthatók.^{23, 205-208} Más vizsgálatok szerint az alveolus koronális részében is újonnan képződött csont ésvelőőrök veszik körül a csontpótló anyag szemcséit.^{132, 209}

Azok a vizsgálatok, melyekben lebenyképzés nélkül eltávolított fogak alveolusainak gyógyulását vizsgálták, illetve az alveolus prezervációt valamilyen fillerrel végezték, de per primam nem zárták a sebet és szövettani vizsgálatot végeztek, azt mutatják, hogy ezekben az esetekben a keményszöveti hídképződés a seb koronális részén elmarad. Az alveolus koronális részében elsősorban kötőszövetes gyógyulás figyelhető meg, míg

apikálisan nagyobb részben van jelen trabekuláris csont.^{8, 132, 210} Alkan és mtsai is hasonló következtetésre jutottak, annak ellenére, hogy az Emdogainnal (EMD, enamel matrix derivate, zománc mátrix derivátum), illetve bovin xenografttal („Bio Oss”) prezervált alveolusokat a szájpadrás nyálkahártyájából vett szabadlebennyel zárták.²³

Mardas és mtsai bifázikus calcium phosphate (BCP) és deproteinizált szarvasmarha eredetű csontpótló anyag (DBBM deproteinized bovine bone mineral) hatékonyságát hasonlították össze alveolus prezervációban. Lebényt képeztek segédmetaszések nélkül és nem törekedtek a sebek per primam zárására. Eredményeik szerint mindkét anyag hatékony volt az alveolusok atrophijájának minimalizálásában. A szövettani vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a gyógyulást követően a csontpótló anyag szemcséit az alveolus apikális részén újonnan képződött csont, míg az alveolus koronális részében elsősorban kötőszövet veszi körül.²⁰⁸

Heberer és mtsai betegeiken alveolus prezervációt végeztek kollagént tartalmazó bovin xenografttal („Bio Oss Collagen”) lebényképzés nélkül és 6 hét elteltével vettek mintákat a gyógyuló alveolusokból. Eredményeik szerint a filler alkalmazása az alveolusban nem hátráltatta a korai csontosodást, megakadályozta viszont az epithelium apikális migrációját oszteokonduktivitásával lehetővé téve a csontos telődést.²¹⁰

Az alveolus prezerváció lehetséges műtéti módszere a „socket seal” technika, melynek során a az alveolust a szájpadrás területéről vett szabad lebennyel zárják le.^{202, 203, 211-213}

Tal és mtsai dolgozatukban demineralizált lyophilizált allografttal (DFDBA) és bovin xenografttal (DBBM) végeztek alveolus prezervációt. A sebeket a szájpadrásból vett szabadlebennyel zárták és egy hét múlva rögzítették a szabadlebeny vitalitását. Eredményeik szerint az allograft használatakor nagyobb arányban revaszkularizálódtak a szabadlebenyek, mely jelenséget az allograft kezdeti gyógyulási folyamatokra és granulációs szövet kialakulására gyakorolt pozitív hatással magyarázzák.²¹⁴

A szabadlebeny kezdetben tápanyagellátását a coagulum és a kialakuló granulációs szövet felől diffúzió útján nyeri, később elsősorban ebből az irányból másodsorban pedig a perifériáról a gingiva felől revaszkularizálódik.²¹⁵

Más szerzők javasolják az alveolus fedését felezett vastagságú palatinális lebennyel („split thickness palatal flap”).²¹⁶⁻²¹⁸

Brkovic és mtsai munkájukban alveolus prezervációt végeznek úgy, hogy az egyik csoportban szintetikus β TCP és I. típusú kollagénből álló csontpótló anyagot helyeznek a sebbe lebenyképzés nélkül, a második csoportban pedig lebenyt képeznek, és a csontpótló anyagot sertés eredetű, kétrétegű, közepes felszívódási idejű membránnal („Bio Gide”) borítják és a sebet a lebeny mobilizálásával per primam zárják. Bár a két csoport között a degradálódó csontpótló anyag, újonnan képződött csont és csontvelő arányában nem találtak szignifikáns különbséget, megfigyelték, hogy míg a membránnal zárt alveolusokban az újonnan képződött csont trabekuláris szerkezete egyenletesen töltötte ki az alveolust, addig a membránnal nem fedett alveolusokban csak a periférián, a csontos falak közelében lehetett újonnan képződött csontot megfigyelni; az alveolus centrális részét csontvelő töltötte ki. ¹³²

Araújo és mtsai állatkísérletes vizsgálatukban szövettani módszerrel figyelték meg bovin xenograft („Bio Oss”) szemcsék integrációjának pontos mechanizmusát alveolus prezervációban. Megfigyelték, hogy miután a csontpótló anyag szemcséi megrekednek a couagulum fibrinhálójában polimorphonukleáris sejtek (PMN sejtek, neutrophil granulocyták) migrálnak a szemcsék felszínére. A PMN sejteket osteocyták váltják fel, melyek kismértékben rezorbeálják a szemcsék felszínét. 1-2 hét múlva az osteocytákat osteoblastok váltják fel és a szemcsék felszínén megindul a csontképzés. ²¹⁹

Park és mtsai állatkísérletükben sertés eredetű xenograftot vizsgálnak alveolus prezervációban és histomorphometriai, valamint microCT módszerekkel hasonlítják össze a saját véralvadékkal, teflon membránnal és xenografttal kezelt per primam zárt és teflon membránnal és xenografttal kezelt per secundam gyógyuló alveolusok microarchitecturáját. Eredményeik szerint amennyiben nem zárják per primam az irányított csontregenerációval azonnal kezelt alveolust nagyobb mennyiségű újonnan képződött csont figyelhető meg a gyógyult területen. ²²⁰

Fickl és mtsai állatkísérlete szerint, ha lebenyképzést követően mind az alveolusba, mind a buccális csontfal külső felszínére fillert helyezünk, az nem javítja az alveolus prezerváció hatékonyságát. ²⁰³

Állatkísérletes vizsgálatok eredményei szerint az alveolus prezervációban fillerként használt autológ csont nem volt hatékony az alveolus dimenziócsökkenésének

megakadályozásában, bovin xenograft használatával azonban csökkenthető volt az alveolus atrophijája.^{221, 222}

Becker és mtsai demineralizált liophylizált allograftot (DFDBA, demineralized freeze-dried bone allograft), bovin xenograftot, autológ csontforgácsot és rekombináns humán BMP növekedési faktort (rhBMP2) osteocalcin/osteonectin hordozón használtak alveolus prezervációban. Szövetteni módszerrel vizsgálták a csontpótló anyagok szervülését és az alveolus prezervációval egyidőben beültetett titán microcsavarok összeintegrációját. Eredményeikből arra következtettek, hogy a xenograft, autológ csont, és DFDBA szemcséi befolyásolják, hátráltatják az extractiós sebek természetes gyógyulását.²⁰⁵

Brownfield és mtsai négyfalú alveolusok prezervációját végzik allografttal és 12 hetes gyógyulási idő után histomorphometriai és microCT módszerekkel hasonlítják össze a nem prezervált kontroll alveolusokkal. Eredményeik szerint a buccális fal remodellingjét egyik módszer sem akadályozza meg és a csoportok csontos gyógyulása közt nem találnak szignifikáns különbséget sem szövetten, sem microCT módszerrel.²²³

Lee és mtsai állatkísérletes modellben hasonlítja össze háromfalú alveolusok dimenziócsökkenését attól függően, hogy azt egyedül xenografttal, xenograft és membrán kombinációjával vagy xenograft és rekombináns humán BMP 2 növekedési faktor (rhBMP2) kombinációjával kezeli. Eredményeik szerint azokban az esetekben amikor a xenograftot önmagában alkalmazzák alveolus prezervációban a koronális és buccális részeken a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen encapsulálódtak. Amennyiben a xenograftot membránnal vagy rhBMP2-vel kombinációban alkalmazzák ezeken a területeken is újonnan képződött csont veszi körül a csontpótló anyag szemcséit.²²⁴

Carmagnola és mtsai a vizsgálatukba beválogatott betegeket három csoportra osztották. Az egyik csoport alveolusait kollagénmembránnal („Bio-Gide”) fedték filler nélkül, a második csoport alveolusait bovine xenograft („Bio Oss”) és kollagénmembrán („Bio-Gide”) kombinációjával regenerálták, a harmadik csoport alveolusait természetes úton hagyták gyógyulni. Az implantációkor vett biopsziás minták szövetteni vizsgálatok eredményei szerint a természetesen gyógyuló és filler nélkül ellátott alveolusokat elsősorban lamelláris csont és csontvelő tölti ki, míg a fillerrel ellátott alveolusokban a seb jelentős részét a csontpótló anyag szemcséi és az azokat körülvevő gyulladás és

idegentest reakciótól mentes kötőszövet uralja. A szemcsék felületének 40%-a érintkezik közvetlenül lamelláris csonttal.²⁰⁶

Barone és mtsai vizsgálataikban lebenyképzéssel, atraumatikus fogeltávolítással, GBR technikával sertés eredetű xenograft és kollagén membrán kombinációjával végeztek alveolus prezervációt. Szövettani eredményeik szerint a csontpótló anyag szemcséit újonnan képzett csont és kötőszövet vette körül a 7 hónapos gyógyulást követően. A kontrollcsoport alveolusaihoz képest szignifikánsan kisebb horizontális és vertikális dimenziócsökkenést figyeltek meg.^{52, 53}

Barone és mtsai eredményesen minimalizálták az alveolusok atrophiját fogeltávolítást követően, olyan műtéti módszerrel, melynek során úgy végeztek alveolus prezervációt GBR technikával sertés eredetű xenograft és kollagén membrán kombinációjával, hogy nem képeztek lebenyt.⁵⁷

Giuliani és mtsai sertés eredetű xenografttal és kollagén membránnal végeztek alveolus prezervációt. 6 esetben, 3, 6 és 12 hónap elteltével vettek biopsziás mintát a gyógyuló alveolusokból, melyet szövettani és micoCT vizsgálatnak vetettek alá. Eredményeik szerint megfigyelhető volt a csontpótló anyag szemcséinek fokozatos degradációja az idő előrehaladtával.²²⁵

Artzi és mtsai alveolus prezervációt végeztek szarvasmarha eredetű xenografttal, membrán nélkül. Az extractiós sebeket palatinális nyeles lebeny beforgatásával fedték. Szövettani eredményeik szerint a csontpótló anyag szemcséit újonnan képzett csont és kötőszövet vette körül a gyógyulást követően.^{58, 59}

Festa és mtsai lebenyképzéssel, de segédmetésekek nélkül távolítottak el fogakat, majd a tesztcsoportban sertés eredetű xenografttal és corticális eredetű membránnal végeztek alveolus prezervációt. A kontrollcsoport sebeit természetes úton hagyták gyógyulni. A kontrollcsoporthoz képest a tesztcsoportban szignifikánsan kisebb rezorpciót figyeltek meg.²²⁶

Wang és mtsai javasolják a lebenyképzés és az alveolus csontpótló anyaggal való túltömésének kerülését alveolus prezerváció esetén. A sebet kollagén szivaccsal javasolják zárni.²²⁷

Lekovic és mtsai vizsgálatukban a fogeltávolításokkor teljes vastagságú lebenyt képeztek és a tesztcsoport alveolusait felszívódó poliglikolát-polilaktát membránnal fedték. A kontrollesoportban nem használtak barriermembránt. A teszt és kontrollesoport sebeit is a lebeny mobilizálásával per primam zárták. Bár a tesztcsoportban is megfigyelték a csont horizontális és vertikális rezorpcióját, az szignifikánsan nagyobb volt a kontrollesoport alveolusaiban a 6 hónap múlva történő újra feltárásnál.⁶¹ Hasonló vizsgálati modellel jó eredményeket értek el nem felszívódó, ePTFE (expanded-polytetrafluoroethylene, teflon) membránokkal is.²²⁸

Howell és mtsai munkájukban jó eredményekkel használnak növekedési faktort (rhBMP2) kollagén hordozón alveolus prezerváció céljából. A klinikai vizsgálat során káros mellékhatásokat nem figyeltek meg.⁸⁰

Cheah és mtsai vizsgálatukban calcium sulphate csontpótló anyagot használnak alveolus prezervációban. Eredményeik szerint a csontpótló anyag vérelemeske dús plazmával (PRP) való kombinációja esetén a horizontális és vertikális rezorpció is kisebb mértékű; a mineralizált csont aránya nagyobb az így prezervált alveolusok területén.⁹¹

Kutkut és mtsai ugyancsak calcium sulphate csontpótló anyagot használnak PRP-vel kombinációban alveolus prezerváció céljából. Eredményeik szerint ez a kombináció nagyobb arányú újonnan képződött csont mennyiséghez vezet, mint felszívódó kollagén szivacs felhasználása esetén.²²⁹

Shi és mtsai calcium sulphate csontpótló anyag felhasználásának eredményességét vizsgálják állatkísérletes modellben PRP felhasználásával vagy anélkül. Eredményeik szerint a PRP a sebgyógyulás kezdeti szakaszában segíti a sebgyógyulást.²³⁰

Ntounis és mtsai vizsgálatának eredményei szerint a PRP és rekombináns humán vérelemeske eredetű növekedési faktor használata (rh-PDGF- $\beta\beta$) rövidítette a csontos gyógyulás időtartamát és javította a csont minőségét.⁹²

Hatakeyama és mtsai állatkísérletes modellben hasonlítják össze PRP, PRF és a PPP hatását háromfalú alveolusok prezervációjában. A horizontális csontvesztés a PPP csoportban volt a legkisebb és ebben a csoportban volt a legnagyobb az újonnan képződött csont mennyisége, habár a PRP és PRF csoportokban nagyobb arányban figyeltek meg érett csontszövetet, mint a PPP csoportban.²³¹

Suttapreyasri és mtsai PRF hatását vizsgálták alveolus prezervációban. Kontrollként a természetesen gyógyuló alveolusokat használták. Eredményeik szerint hosszútávon a PRF használata nem csökkentette a az alveolusok atrophiáját és a csontos gyógyulást sem befolyásolta. 4 héttel a fogeltávolítások után megfigyelték a PRF epithelializációra kifejtett jótékony hatását.²³²

Hauser és mtsai randomizált kontrollált klinikai vizsgálatukban összehasonlítják fogeltávolítás után az alveolus gyógyulását amennyiben PRF-fel töltik fel az extractiós sebet lebenyképzés nélkül, PRF-fel töltik fel az extractiós sebet, de lebenyt képeznek, és amennyiben természetes úton hagyják gyógyulni az alveolust lebenyképzés nélkül. Eredményeik szerint PRF használata csökkenti az alveolusok atrophiáját. Ezt a hatást semlegesíti, ha a PRF használata mellett lebenyt képeznek. Megfigyeléseik szerint a PRF használata javítja a gyógyuló csont microarchitectúráját.²³³

Ha valamilyen szemcse alapú csontpótló anyagot használunk alveolus prezervációban, vagy az implantátum mellett kialakult dehiscencia regenerációjában felvetődik a kérdés vajon befolyásolja-e az implantátum összeintegrációját a sebbe juttatott filler?

Becker és mtsai arra jutottak, hogy szemcse alapú csontpótló anyagok -legyenek azok xenograftok, allograftok, vagy az autológ csont- az implantátum kötőszövetes integrációját okozhatják.²⁰⁵

Hämmerle és mtsai állatkísérletükben implantátum melletti dehisszenciák regenerációjakor arra jutottak, hogy a csontpótló anyag szemcséi sosem érintkeztek közvetlenül az implantátum felszínével. A csont implantátum kapcsolatban (BIC bone implant contact) csak membrán használatával, illetve membrán és bovin xenograft kombinációjával végzett GBR technika között szignifikáns különbséget nem találtak. A membrán nélkül használt xenograft és nem kezelt dehisszenciák esetén szignifikánsan kisebb mértékű vertikális csontos telődést és csont implantátum kapcsolatot figyeltek meg. Ebből a barriermembránok használatának fontosságára következtetnek.²³⁴

Valentini és mtsai esettanulmányukban egy nem megfelelő tengelyállás miatt bovin xenografttal végzett arcüreg-augmentált területről eltávolított implantátum integrációját vizsgálták szövettani módszerrel. Magasabb csont implantátum kapcsolatról számolnak

be a csontpótlott területtel érintkező implantátum felületen, mint a reziduális, natív csonttal érintkező felszínen.²³⁵

Összességében elmondható, hogy egyelőre nem áll rendelkezésünkre olyan műtéti módszer vagy anyag, mely a buccális csontfal remodellingjét megakadályozhatná. Rendelkezésünkre állnak olyan műtéti technikák, melyek a couagulum helyének fenntartásával elősegítik, hogy a fogatlan alveolus gyógyulásakor hatékonyan megőrizzük annak magasságát és vastagságát, de legalábbis a vertikális és horizontális dimenziócsökkenést minimalizáljuk. Ilyen lehet GBR technika alkalmazása anélkül, hogy fillert juttatnánk az alveolusba. Ebben az esetben azonban valamilyen más módon kell gondoskodnunk a helyfenntartásról. GBR technika alkalmazása felszívódó vagy nem felszívódó membránok és szemcsés csontpótló anyagok kombinációjával hatékonyan megőrzi a fogmedernyűlvány vastagságát implantáció előtt, de a filler jelenléte az alveolusban hátráltathatja annak természetes gyógyulását.

1.5. A csontpótló anyag szövetintegrációjának lehetséges vizsgálati módszerei

1.5.1. Szövettan és histomorphometria

A histomorphometriát máig a keményszövet micromorphológiai vizsgálatának arany sztandardjaként tartjuk számon. 1987-ben jelent meg először egységes ajánlás a histomorphometriai számításokra és definíciókra vonatkozóan. Ezek az ajánlások bizonyos 2012-es módosításokkal máig érvényben vannak.²³⁶⁻²⁴⁰

A csontnak fénymikroszkópos szinten háromféle definíciója lehetséges. Az első definíció kizárja az osteoidot, melynek extracelluláris mátrixa nem mineralizált és csak a teljes mértékben mineralizálódott, lamelláris szerkezetű csontot fogadja be. A második definíció kiterjed az osteoidra és a lamelláris csontra is; a histomorphometriai vizsgálatok során ezekre az entitásokra utalunk a csont kifejezéssel. A harmadik definíció a lamelláris csonton és osteoidon kívül magában foglalja a csontvelőt, kötőszövetet; a csontot és vele asszociálódó struktúrákat histomorphometriai kifejezéssel csontszövetnek nevezzük. Szövetnek nevezzük a hasonlóan specializálódott sejtek által képzett egységet, mely abból a célból jön létre, hogy valamilyen funkciót ellásson. Bár a csontvelő, kötőszövet

és a csont más-más funkciót lát el és ennek megfelelően a sejtjeik is sokfélék, mégis helyes ez a definíció, ha arra gondolunk, hogy a szervezetben négy alapvető szövettípusot különböztetünk meg: a hámszöveteket, az idegszövetet, az izomszöveteket és a kötő-és támasztószöveteket.^{236, 241}

Amikor histomorphometriáról beszélünk corticálisnak nevezzük a csont kompakt külső rétegét, és spongiosának a corticálisok közt található szivacsra emlékeztető szerkezetű trabekuláris állományt. Az angol a spongiosát az enchondrális csontosodáskor keletkező struktúrára tartja fenn és inkább a „cancellous” jelzöt preferálja. A trabekula a spongiosa állományának szerkezeti egysége; oszlopot vagy pálcát jelent, mely csontból épül fel. A trabekulák mérete, alakja és orientációja nagyban függ az ember életkorától, fejlődésének stádiumától a csontot érő megterhelés intenzitásától és irányától.²³⁶

A sejtes elemek közül histomorphometria kapcsán osteoblastnak csak az éppen aktív mátrix termelő sejtformákat nevezzük. Nem használjuk a kifejezést a csont felszínét borító, illetve bélelő lapos, nyugvó sejtformára, mely azonban az osteoblast sejtvonalba tartozik és oszteogenikus potenciállal rendelkezik. Histomorphometriai értelemben osteoclastoknak nevezzük az aktív, csontrezorpciót végrehajtó többmagvú óriássejteket, melyek lisosomákkal és tartarát rezisztens savas foszfátáz aktivitással rendelkeznek.²³⁶

Amennyiben histomorphometriai elemzés során a szövettani metszetekből származó kétdimenziós információ alapján térbeli, háromdimenziós paramétereket számolunk valamilyen közelítéssel matematikai modellt használunk figyelmen kívül hagyva az adott csontos minta microarchitecturás jellemzőit. Topológiai paraméterek meghatározására, mint például a konnektivitás számítására a histomorphometria nem alkalmas.²³⁶

Singh különböző szerkezetű trabekuláris csontmintákat vizsgált és három fő csoportba sorolta a trabekuláris struktúrákat.²⁴²

Az I. típusú spongiosa trabekulái kizárólag vékony egyenes vagy görbe 80-140µm vastag pálcákból állnak, melyek anastomózisaival bonyolult háromdimenziós struktúra jön létre. Ez a típus elsősorban a hosszú csöves csontok epiphysisében fordul elő.²⁴²

A II. típusú spongiosa trabekulái a pálcákon kívül tányér alakú elemeket is tartalmaznak.

A II/a altípusban a tányérok 100-200 μ m szélesek és átmérőjük kb.:1mm. A tányérok előfordulási gyakorisága sokféle a csak néhány tányért tartalmazó struktúráktól azokig, melyek szinte kizárólag tányérokból állnak. A nagyobb tányérok több helyen feneztráltak lehetnek. A lapockákban és a szeméremcsontban találkozhatunk ezzel az altípussal.

A II/b altípus tányérai nagyobbak szabálytalanabb alakúak térben adott irányban jól orientáltak. Ebben a szerkezetben a pálcák is vastosabbak (500 μ m vastagok és több mm hosszúak), a megterhelés irányában helyezkednek el és vékonyabb pálcák rájuk merőlegesen kötik össze a vastagabb pálcákat létrára emlékeztető struktúrát hozva létre. Megterhelésnek kitett helyeken, pl.: a sarokcsontban fordul elő ez az altípus.

A II/c altípus elsősorban ízületi felszínek alatt a mélyben helyezkedik el. Tányérjai teljesen párhuzamosan helyezkednek el. Vastagságuk 160-300 μ m és akár 1cm-re is kinyúlnak, mire más tányérokkal anastomizálnak. Egymástól 400-800 μ m-re helyezkednek el, mely teret gracilis, a tányérokra merőleges pálcák hidalják át.²⁴²

A III. típusú trabekulárist teljességében tányér alakú trabekulák építik fel, melyek egymással anastomizálnak. A tányérokban lévő feneztrációk kötik össze a tányérokat körülvevő teret.

A III/a altípus A II/a altípusra hasonlít. Tányérjai 100-200 μ m vastagok és kb. 1mm átmérőjűek, de pálcákat, melyek összekötnék őket nem találunk.

A III/b altípus a IIc-hez hasonlatos, pálcákat azonban itt sem találunk. A tányérok gracilisabbak, mint a II/c altípusban (120-140 μ m). A tányérok úgy anastomizálnak, hogy cső alakú struktúrák jönnek létre, melyek a megterhelés irányával párhuzamosan rendeződnek; a cső alakú velőűrök átmérője 700-2000 μ m. Az ízületi felszínektől távolabb a csöves csontok spongiosájának és a csigolyáknak hasonló a struktúrája.

A III/c altípus jellemzően ízületi felszínek közelében található és az azokra merőleges metszeten tömör csontnak tűnik, melybe a velőűrök törnek be. Ha azonban az ízületi felszínekkel párhuzamos a metszés síkja láthatjuk, hogy a struktúra leginkább a III/b altípusra hasonlít azzal a különbséggel, hogy tányérjai

viszonylag vaskosak (200-400 μ m) és a velőűrök pedig szűkek (400-600 μ m). Az ízületi felszínek corticálisa alatt közvetlenül a tányérok és velőűrök nagyjából egyforma átmérőjűek.²⁴²

1.5.2. MicroCT

A microCT (microcomputed tomography) jól használható módszer keményszövetek struktúrájának nagy felbontású vizsgálatára. A szövettani vizsgálatokkal összehasonlítva annál gyorsabb, jól reprodukálható eredményt hozó alternatíva, mely nem károsítja a biopsziás mintát; így az további vizsgálatoknak vethető alá.²⁴³ Az irodalom szerint a microCT alkalmas csontpótló anyagok szövetintegrációjának vizsgálatára.²⁴⁴⁻²⁵⁰

A histomorphometria tekinthető a csont microarchitecúras vizsgálatok arany sztandardjának. Bár a szövettani vizsgálatok értékes információt szolgáltatnak a mintában található sejtes elemekről és szövetekről, kivitelezésük a minta pusztulásával jár. A biopsziás minta szerkezetére a histomorphometria során két dimenziós metszetekből következtetünk feltételezve, hogy a többi rétegben látható szövetek szerkezete tányér alakú struktúrákból épül fel.^{239, 251} ezzel szemben a csont microarchitekturáját pálca és tányér alakú struktúrák különböző konfigurációjú egyvelege alkotja.²⁴²

Először Feldkamp és mtsai használtak microCT-t csont micromorphológiai vizsgálatokra.²⁴³ A ma rendelkezésre álló microCT berendezésekkel egészen nagy, néhány μ m-es felbontásban vizsgálható a csont trabekuláris szerkezete.²⁵¹

Számos állatokon végzett és humán vizsgálat elemezte a biopsziás minták microCT rekonstrukciója alapján végzett micromorphológiai számítások pontosságát a hagyományos histomorphometriához hasonlítva azokat. Ezek a vizsgálatok azt találták, hogy a microCT alapján számított micromorphológiai adatok jól korrelálnak a szövettani vizsgálatok eredményeivel. Ezt a korrelációt befolyásolhatja a felbontás, valamint a csont és lágyszövet szegmentálásakor alkalmazott küszöbérték nem megfelelő megválasztása. Emiatt egyes szerzők szerint a microCT túlbecsüli a trabekuláris vastagságot a histomorphometriához képest.²⁵¹⁻²⁵⁸

A microCT vizsgálat előnyei:

1. Lehetővé teszi a trabekuláris csontszerkezet direkt vizsgálatát szükségtelenné téve a histomorphometriában alkalmazott módszert mely stereológiai modellek segítségével a kétdimenziós képből következtet a háromdimenziós szerkezetre.
2. A histomorphometriához képest nagyobb releváns térfogat (VOI, volume of interest) vizsgálható.
3. A vizsgálat gyorsabban elvégezhető, mivel a histomorphometria előtt a szövetmintát decalcinálni szükséges.
4. A microCT vizsgálat során a minta nem pusztul el, így további vizsgálatoknak (pl. histomorphometria, mechanikai vizsgálatok) alávethető.
5. Sokrétű információt nyújthat a mineralizációról sztandardok felhasználásával és az így szerzett eredmények tovább használhatók microvégeelemes vizsgálatban (μ FEM, micro fine element model).²⁵¹

Számos vizsgálat használta a microCT-t a csontpótlott területek microarchitektúrájának analízise céljából. A vizsgálatok túlnyomó többségében a szerzők olyan arcüreg augmentált területből származó csontbiopsziás mintákat vizsgálnak, melyek esetében a csontpótlás és az implantáció külön ülésben történik. Kevés az olyan publikáció, mely ettől eltérő indikációban végzett csontpótlás (alveolus prezerváció, állcsont-rekonstrukció) gyógyulását követően vett biopsziás mintákat vizsgál. A különböző indikációkban felhasznált csontpótló anyagok: autológ csontforgács, bovine xenograft (DBBM, deproteinized bovine bone mineral), szintetikus β -tricalcium phosphate (β -TCP), dehidratált dicalcium phosphate (monetite), szintetikus bifázisos calcium phosphate (BCP), magnéziummal dúsított biokerámia, korall alapú bioanyag és porózus titán granulátum.^{244-248, 259-275}

Kevés olyan vizsgálat foglalkozott alveolus prezervációval, mely a csontpótlott terület microarchitektúráját microCT segítségével analizálta volna, és a saját vizsgálatunk kivételével nem tudunk olyan vizsgálatról, mely a sertés eredetű xenograftal végzett alveolus prezerváció gyógyulását követően microCT-vel elemezte volna a gyógyult alveolusok csontjának microarchitecturáját és azt összevetette volna a természetes módon gyógyuló alveolusok csontjának micromorphológiai jellemzőivel.^{52, 57, 60, 207, 276-279}

A 1. táblázat bemutatja a legfontosabb „Skyscan” program által kiszámolt morphometricus paramétereket (Bouxsein és mtsai (2010), Gundersen és mtsai (1993) és a "Bruker MicroCT Morphometric parameters measured by Skyscan™ CT -analyser software." "Bruker" szerint)^{251, 280}

1. táblázat

A 1. táblázat bemutatja a legfontosabb „Skyscan” program által kiszámolt morphometricus paramétereket.

Rövidítés	Paraméter	Definíció	Mértékegység
BV/TV	Bone volume fraction, Csonttérfogat-arány	Az összes mineralizált szövet térfogata a VOI-hoz viszonyítva.	%
BS	Bone surface, Csontfelszín	A mintában csontként szegmentált struktúrák összes felszíne.	mm ²
i.S	Intersection surface, interszekciós felület	A VOI határfelületének azon része, mely szolid struktúrákkal képez metszést.	mm ²
BS/BV	Specific bone surface, Specifikus csontfelszín	A mintában csontként szegmentált struktúrák összes felületének és összes térfogatának hányadosa.	mm ² /mm ³
BS/TV	Bone surface density, Csontfelszín denzitás	A csontként szegmentált struktúrák felületének és a releváns területek (ROI, region of interest) teljes térfogatának hányadosa.	mm ² /mm ³
Tb.Th	Trabecular thickness, Trabekuláris vastagság	A trabekulák átlagos vastagsága, melyet a szoftver háromdimenziós módszerekkel számol ki.	mm

Rövidítés	Paraméter	Definíció	Mértékegység
Tb.Sp	Trabecular separation, Trabekulák közti távolság	A trabekulák egymástól mért átlagos távolsága, melyet a szoftver háromdimenziós módszerekkel számol ki.	mm
Tb.N	Trabecular number, Trabekulaszám	Az egységnyi távolságon található trabekulák átlagos száma	1/mm
Tb.Pf	Trabecular bone pattern factor, Trabekuláris csont mintázati faktor	A trabekuláris csont konnektivitását jellemző inverz index. A teljes csontfelszín relatív konkavítását vagy konvexitását kifejező index. A konkavítás interkonnektivitásra utal (a trabekulák csomópontjaira jellemző), a konvexitás egymástól különálló struktúrákat jellemez.	1/mm
SMI	Structure model index, Strukturális Modell Index	A trabekuláris csont struktúrájának indikátora. A SMI megmutatja, a háromdimenziós trabekuláris szerkezetben a pálcá és tányér alakú struktúrák relatív előfordulási gyakoriságát. A tökéletes tányér SMI-e 0, a hengeré 3, a gömbé 4. Ennek megfelelően egy tányér alakú üreg SMI-je 0, henger alakú üregé -3, gömb alakú üregé -4.	nincs
Obj.N	Number of objects, Objektumok száma	A VOI-on belül található struktúrák száma összesen.	nincs
Po.N(cl)	Number of closed pores, A zárt pórusok száma	A VOI-on belül található összes zárt üreg száma. Egy zárt pórus, olyan egymással szomszédos fekete (sötét) voxelek összessége, melyeket minden oldalról fehér (világos) voxelek vesznek körül.	nincs
Po.V(cl)	Volume of closed pores, Zárt pórustérfogat	A zárt pórusok térfogata összesen a VOI-on belül.	mm ³

Rövidítés	Paraméter	Definíció	Mértékegység
.S(cl)	Surface of closed pores, A zárt pórusok felülete	A VOI-on belül található zárt pórusok falának felülete összesen.	mm ²
Po(cl)	Closed porosity (percent), Zárt porozitási arány	A zárt pórusok térfogata a VOI teljes térfogatának arányában.	%
Po.V(op)	Volume of open pore space, Nyitott pórustérfogat	A VOI-on belül található nyitott pórusok összes térfogata. Nyitott pórusnak nevezzük az olyan üregeket a struktúrákban, melyek folytonosak a struktúrán kívüli térrel. A nyitott pórusoknak tehát csak belső határuk van. A zárt pórusoknak pedig csak külső.	mm ³
Po(op)	Open porosity (percent), Nyitott porozitási arány	A nyitott pórusok térfogata a VOI teljes térfogatának arányában.	%
Po.V(tot)	Total volume of pore space, Teljes pórus térfogat	AVOI-on belül található zárt és nyitott pórusok térfogata összesen.	mm ³
Po(tot)	Total porosity (percent), Teljes porozitási arány	A zárt és nyitott pórusok térfogata összesen a VOI-on belül.	%
Eu.N	Euler Number, Euler-szám	A bonyolult háromdimenziós struktúra belső összeköttetéseinek redundanciáját jellemző paraméter. Megmutatja mennyire sokszorosan kapcsolt egy struktúra, tehát hány kapcsolatot kell oldanunk, hogy az alkotóelemeire essen szét.	

1.6. A vizsgálat aktualitása

Az irodalmi összefoglalás alapján elmondhatjuk, hogy a rendelkezésre álló komoly irodalmi evidencia ellenére a három csontos fal konfigurációjú alveolusok prezervációja, illetve kezelése úgy, hogy az ideális, natív csontnak megfelelő minőségű (microarchitecturájú) és mennyiségű csont álljon rendelkezésre az implantátum beültetésekor még mindig kihívást jelent. További vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy az irányított csontregenerációval prezervált alveolusok microarchitecturáját alaposan megismerjük. Az így szerzett tapasztalatok nagyban hozzájárulhatnak ahhoz, hogy elkerüljük az implantációval kapcsolatos biológiai szövődeményeket, a perimucositist és periimplantitist és a beültetett implantátumok körül elérjük a kemény- és lágy szövetek hosszútávú stabilitását.²⁸¹

2. Célkitűzések

Prospektív klinikai vizsgálatunk célja a sertés eredetű xenograft szövetintegrációjának vizsgálata alveolus prezervációban, szövettani és microCT vizsgálati módszerekkel.

Célunk volt választ kapni a következő kérdésekre:

1. Megfigyelhető-e a csontpótló anyag integrációjakor nem kívánatos gyulladásos vagy idegentest reakció?
2. A csontpótló anyag kötőszövetesen vagy csontosan integrálódik a prezervált alveolusokban?
3. Homogén-e a prezervált alveolus szöveti felépítése?
4. A prezervált alveolusokon belül eltér-e a csontpótló anyag szemcséinek és az újonnan képződött csont szerkezete?
5. Eltér-e a csontpótló és nem csontpótló alveolusok csontszerkezete?
6. Eltér-e a prezervált alveolusokban az újonnan képződött csont és a nem csontpótló alveolusok csontszerkezete?

3. Módszerek

3.1. **Beteganyag**

Vizsgálatunkba olyan felnőtt betegeket válogattunk be, akik átestek szájhigiénes előkészítésen és akiknek implantációs pótlást terveztünk. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében olyan általános szervrendszeri betegség volt, mely a sebészeti beavatkozásokat kontraindikálta volna, azokat, akik a rendszeres kontrollvizsgálatokon nem jelentek meg, a dohányosokat és terheseket. A vizsgálatban résztvevő betegeket írásban és szóban is megfelelően tájékoztattuk a rájuk váró kezelésekről és a betegek beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez. A vizsgálatot a Helsink Deklarációban leírtaknak megfelelően végeztük. A kutatást az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal (EEKH) engedélyezte az Egészségügyi Tudományos Tanács és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) állásfoglalása alapján. A vizsgálat ügyszáma: 39993/2013/OTIG.

A betegeket csoportokba soroltuk. A tesztcsoportba (I. csoport) 9 beteget válogattunk be. A fogeltávolítás után azt tapasztaltuk, hogy ezek az alveolusok három csontos falúak. Az I. csoport alveolusai esetén az alveolus prezervációját végeztük azonnali irányított csontgenerációval abból a célból, hogy helyreállítsuk a fogmedernyúlvány csontállományát implantáció céljából.

A II. csoport pozitív kontrollként szolgált; 8 betegből állt. Olyan betegeket válogattunk be ebbe a csoportba, akiknek az alveolusai vastag megtartott buccális csontfallal rendelkeztek és előreláthatólag alveolus prezerváció nélkül is megfelelő vastag és széles gerinc áll majd rendelkezésre implantátumok beültetése céljából. A II. csoport alveolusai négyfalú konfigurációt mutattak, alveolus prezervációt nem végeztünk; az extractiós sebeket természetes úton hagytuk gyógyulni.

A III. csoport negatív kontrollként szolgált; 9 betegből állt. A fogeltávolítás után ezek az alveolusok is háromfalúak voltak akár a tesztcsoport alveolusai. A III. csoport alveolusai esetében alveolus prezervációt nem végeztünk, a fogeltávolítás lebenyes feltárásban történt és a sebet a lebeny mobilizálásával per primam zártuk.

3.2. Sebészi beavatkozások

A betegek a sebészeti beavatkozások előtt 0,2%-os klórhexidin-glukonát tartalmú oldattal 1 percig öblögettek. Helyi érzéstelenítésben atraumatikus fogeltávolítást végeztünk és az alveolusokat alaposan excochleáltuk. Az alveolusok morfológiáját intraoperatív értékeljük. Amennyiben intakt buccális csontfalat találtunk, tehát a csontdefektus négyfalú volt az alveolust a II. csoportba soroltuk. Amennyiben a buccális csontfal sérült vagy hiányzott, tehát a csontdefektus háromfalú volt az alveolust prospektív módon az I. illetve a III. csoportba soroltuk.

Az I. és III. csoport alveolusainál intrasulcularis metszések és segédmetszések segítségével teljes vastagságú lebenyt képeztünk. Az I. csoport alveolusainál az extractiós sebet sertés eredetű xenografttal töltöttük fel (Gen-Os; OsteoBiol, Tecness Dental, Torino, Olaszország) és sertés eredetű kollagénmembránt használtunk barriermembránként (Evolution; OsteoBiol, Tecness Dental, Torino, Olaszország). Az I. és III. csoport alveolusai esetén a lebenyt mobilizáltuk, hogy feszülésmentes zárást érjünk el. A sebet per primam zártuk egyszerű csomós öltésekkel. 7-10 nap múlva a varratokat eltávolítottuk. Az 1. ábra az I. csoport (tesztcsoport) egyik esetének preoperatív intraorális és posztoperatív CT felvételét mutatja.

A II. csoport alveolusai esetén lebenyképzés nem történt és az extractiós sebeket természetes úton hagytuk gyógyulni.

A betegeknek antibiotikumot (amoxicillin-klavulánsav 2x1g 5 napig, vagy penicillin allergia esetén clindamycin 4x300mg 4 napig), nem szteroid gyulladáscsökkentőt (diclofenac 3x50mg 3 napig), és klórhexidin glukonát tartalmú szájöblítőt (napi kétszer 21 napig) rendeltünk.

A gyógyulási idő alatt a betegek vagy olyan ideiglenes fogpótlást kaptak, mely nem érintkezett a nyálkahártyával, vagy nem viseltek ideiglenes fogpótlást.

1. ábra



Az I. csoport (tesztcsoport) egyik esetének preoperatív intraorális és posztoperatív CT felvétele.

6 hónapos gyógyulási időt követően a betegeket klinikai vizsgálatnak vetettük alá és helyi érzéstelenítésben újra feltártuk a gyógyuló alveolusokat. A gyógyuló extractiós sebek területéről csontbiopsziás mintát vettünk trepánfűrő segítségével, melynek külső átmérője 3,5mm, belső átmérője 2,5mm (330 205 486 001 025; Hager & Meisinger GmbH, Neuss, Németország). Az alveolusok területére legalább 4mm átmérőjű titán csavarimplantátumokat ültettünk be. 3 hónapos gyógyulási idő múlva végleges fogpótlásokat készítettünk az implantátumokra, és a betegeket 6 havonta kontroll céljából visszarendeltük. A 2. ábra egy csontbiopsziás mintát mutat, melyet a prezervált alveolus csontpótolt területéről gyűjtöttünk.

2. ábra



Csontbiopsziás minta a csontpótolt területről.

A csontbiopsziás mintákat a trepánfűrőből úgy távolítottuk el, hogy megőrizzük a minták anatómiai orientációját és 4% formaldehid oldatban, fiziológias sóoldat alapú 0,1M koncentrációjú foszfátpufferben (pH=7,3) tároltuk 4°C-os hőmérsékleten.

3.3. Szövettani vizsgálat

A csontbiopsziás mintákat 10%-os pufferelt formaldehid oldatban fixáltuk. Dehidrációt és decalcinálást követően a mintát paraffinba beágyasztuk és 6µm-es metszeteket készítettünk (Diatome, Biel, Switzerland). A metszetek rutin haematoxylin–eosin festést kaptak. A metszeteket fénymikroszkóp alatt 40-400-szoros nagyításban értékeltük.

3.4. MicroCT analízis

A csontbiopsziás mintákat microCT szkennelő segítségével vizsgáltuk (SkyScan 1172 X-ray microtomograph, Bruker, Kontich, Belgium). A csőfeszültség 70kV, az intenzitás 124µA volt. A minták szkennelését 4%-os pufferelt formaldehid oldatban végeztük. A felbontás 5,90µm volt. 0,5 mm vastag alumínium szűrőt használtunk zajcsökkentés

céljából. A gyűrű műtermék korrekció 10, a beam hardening 61% volt. A szkennelés átlagos hossza 25 percig tartott. A szkennelést követően a háromdimenziós mikrostrukturális adatok rekonstrukciója a SkyScan NRecon szoftver segítségével történt. A rekonstrukció szeletenként 1,59s-ig tartott. A Skyscan szoftver által számolt morphometrikus változókat a 2. táblázat mutatja be.

Az I. csoport alveolusaiból nyert csontbiopsziás minták tomográfjai esetén a ROI-t úgy határoztuk meg, hogy magában foglalja a csontpótló anyag szemcséit és az újonnan képződött csontot egyaránt. Küszöbértékek megválasztásával szegmentáltuk a képeket abból a célból, hogy el tudjuk különíteni az újonnan képződött csontot a csontpótló anyag szemcséitől, és az újonnan képződött csontot a kötőszövevtől. A kötőszövet, csont és csontpótlóanyag szemcsékre vonatkozó küszöbértékeket a csontpótló anyag szemcséinek és a csont trabekuláinak jellegzetes megjelenése alapján, illetve a különböző struktúrák hisztogrammon megfigyelhető intenzitása alapján határoztuk meg.

3.5. Statisztikai analízis

Micromorphometrikus adatokat gyűjtöttünk az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területeiről vett biopsziás mintáinak rekonstrukciójából, a II. csoport természetesen gyógyuló alveolusaiból származó minták rekonstrukciójából, a III. csoport lebennyel zárt alveolusaiból származó minták rekonstrukciójából. További adatokra tettünk szert azzal, hogy a csontpótló területek mintáit szegmentáltuk és rekonstruáltuk külön a csontpótló anyag szemcséire és az újonnan képzett csontra.

Összehasonlítottuk (a) az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területek mintáin belül a csontpótló anyag szemcséinek és az újonnan képzett csont microarchitektúrás paramétereit,

(b) az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területek mintáinak, a II. csoport természetes úton gyógyuló alveolusaiból származó mintáinak és a III. csoport lebennyel zárt extractiós sebeiből gyűjtött mintáinak microarchitektúrás paramétereit,

(c) az I. csoport (tesztcsoport) csontpótló területek mintáin belül az újonnan képzett csont, a II. csoport természetes úton gyógyuló alveolusaiból származó mintáinak és a III.

csoport lebennyel zárt extractiók sebeiből gyűjtött mintáinak microarchitektúrás paramétereit.

Az eredmények statisztikai elemzését tapasztalt biostatistikussal konzultációban a Statistica 12 szoftverrel (StatSoft, Budapest, Magyarország) végeztük.

A Levene-féle teszttel értékeltük a varianciák homogenitását és határoztuk meg, hogy az adott micromorphometrikus paraméter esetén parametrikus vagy nem parametrikus statisztikai eljárást alkalmazzunk-e. Amennyiben két csoport adatait hasonlítottuk össze (az [a] esetben) paraméteres próbaként varianciaanalízist (ANOVA), nem paraméteres próbaként Mann-Whitney-féle U-próbát végeztünk. Amennyiben három csoport adatait hasonlítottuk össze (a [b] és [c] esetekben) paraméteres próbaként varianciaanalízist (Oneway ANOVA) és Bonferoni-tesztet, nem paraméteres próbaként Kruskal-Wallis tesztet alkalmazzunk. $P \leq 0,05$ értékek esetén tekintettük szignifikánsnak az összefüggéseket.

4. Eredmények

4.1. A klinikai vizsgálat eredményei

A vizsgálatba összesen 26 beteget válogattunk be. Az I. csoportban (tesztcsoport) 9 beteg (5 férfi és 4 nő) 12 prezervált alveolusából 12 csontbiopsziás mintát gyűjtöttünk és 12 implantátumot ültettünk be. A betegek életkora (M: mean, átlag) és annak standard deviációja (SD) a tesztcsoportban $35,25 \pm 8,08$ év volt. A betegeket 6 havonta kontroll céljából visszarendeltük és klinikai, valamint radiológiai vizsgálatnak vetettük alá őket. A 2 éves utánkövetés alatt a tesztcsoportban 1 implantátumot veszítettünk el az oszeintegráció hiánya miatt.

A II. csoportban, mely pozitív kontrollnak szolgált 8 beteg (5 férfi és 3 nő) 12 természetes úton gyógyuló extractiós sebéből 12 csontbiopsziás mintát vettünk és 12 implantátumot ültettünk be. A betegek életkora és annak standard deviációja a II. csoportban $50,38 \pm 18,32$ év volt. A 2 éves utánkövetés alatt nem veszítettünk el implantátumot.

A III. csoportban, mely negatív kontrollnak szolgált 9 beteg (6 férfi és 3 nő) 12 lebennyel per primam zárt gyógyult alveolusából 12 csontbiopsziás mintát vettünk és 12 implantátumot ültettünk be. A betegek életkora és annak standard deviációja a III. csoportban $48,89 \pm 19,46$ év volt. A 2 éves utánkövetés alatt nem veszítettünk el implantátumot.

4.2. A szövettani vizsgálat eredményei

A csontbiopsziás mintavétel során ügyeltünk a minta anatómiai orientációjának megőrzésére. Az I. csoport (tesztcsoport) mintáinak szövettani vizsgálatának eredményei szerint a 12 csontbiopsziás mintából 8 mintában a csontpótló anyag szemcséit újonnan képződött csont vette körül. Ezekben a mintákban az apikális és centrális részekben primer, fonatos csontszövet és a csontpótló anyag szemcséivel közvetlen kapcsolatban lévő lamelláris csontból álló trabekulák voltak megfigyelhetők velőürökkel. A minták koronális részében a csontpótló anyag szemcséit nagyrészt kollagén rostokban és erekben

gazdag kötőszövet vette körül gyulladással járó reakció jelei nélkül. A 12 mintából 4 esetben a csontbiopsziás minták szövettani vizsgálata azt mutatta, hogy a csontpótló anyag szemcséit érett granulációs szövet vette körül, tehát a xenograft szemcsék kötőszövetesen encapsulálódtak újonnan képződött csont jelei nélkül; gyulladással vagy idegentest reakció nem volt megfigyelhető.

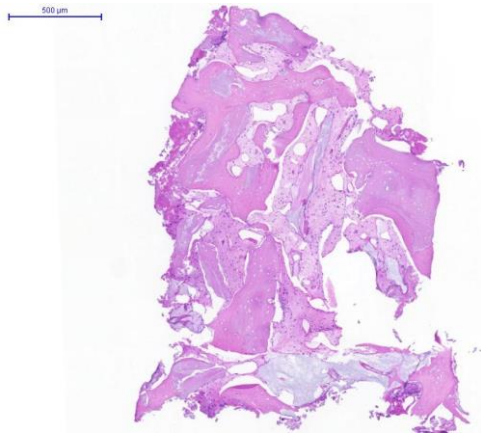
Mind a II., mind a III. csoport gyógyult extractiós sebeiből vett csontbiopsziás mintákban egészséges csontos gyógyulás volt megfigyelhető; lamelláris csonttrabekulák és velőűrök uralták a szöveti képet.

4.3. A MicroCT analízis eredményei

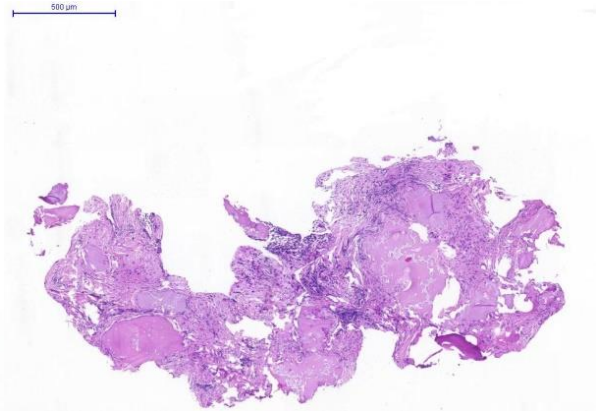
4.3.1. A MicroCT analízis kvalitatív eredményei

Az I. csoport csontbiopsziás mintáinak microCT felvételei azt mutatták, hogy a 12 mintából 8-ban a minták apikális és centrális részeiben a csontpótló anyag intenzív sugárelnyelésű szemcséit újonnan képződött mineralizált csonttrabekulák veszik körül, melyek közvetlen kapcsolatban állnak a xenograft szemcséivel. Ezen minták koronális harmadában a csontpótló anyag szemcséit nem mineralizált szövet veszi körül. A 12 mintából 4 esetben a csontpótló anyag szemcséi nem mineralizált szövetbe ágyazódtak be. Elmondható tehát, hogy a kvalitatív microCT analízis eredményei jól korreláltak a szövettani vizsgálat eredményeivel. A 3. ábra példát mutat a csontpótló anyag csontos integrációjára és kötőszövetes encapsulálódására az I. csoportban (tesztcsoport).

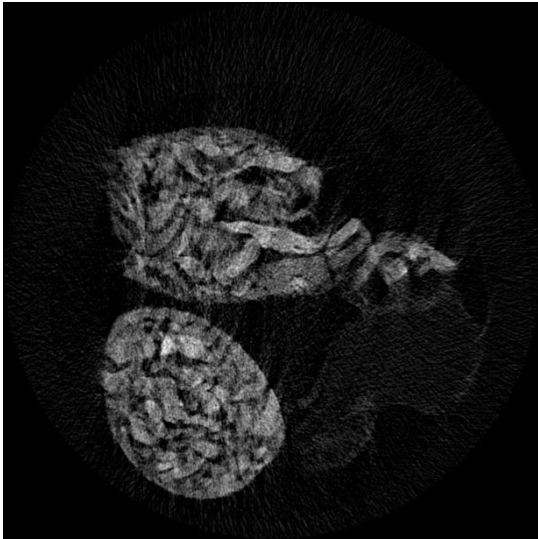
3. ábra



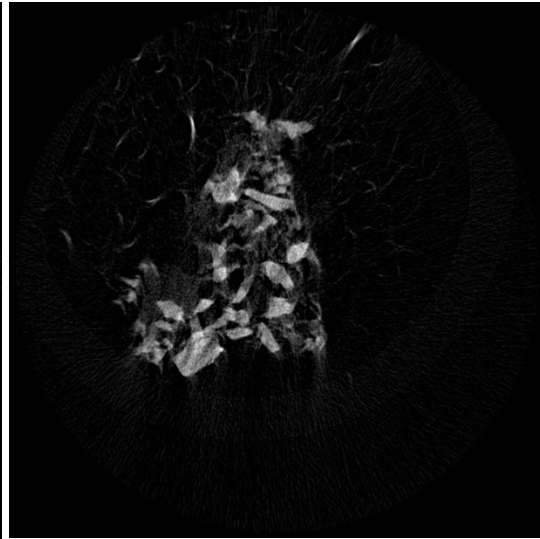
A.



C.



B.



D.

A csontpótló anyag szemcséi az esetek egy részében csontosan integrálódtak a csontpótló területen. Ennek a szövettani felvétele látható a 3/A. és microCT képe a 3/B. ábrán. Előfordult, hogy a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen encapsulálódtak a műtési területen. Ennek a szövettani felvétele látható a 3/C. és microCT képe a 3/D. ábrán.

4.3.2. A MicroCT analízis kvalitatív eredményei

A csont micromorphometriai paramétereinek értékeit az I. csoport azon mintái esetében számoltattuk ki a szoftverrel, amelyekben a csontpótló anyag szemcséit újonnan képzett csont vette körül (12 mintából 8-ban). A csont microarchitecturás vizsgálatokban ezeket az adatokat, valamint a II. és III. csoport mintáinak micromorphometriai paramétereinek értékeit vettük figyelembe.

Az I. csoport mintáinak microCT felvételein az eltérő sugárelnyelésű struktúrákat küszöbértékek segítségével szegmentáltuk, hogy elkülönítsük a csontpótló anyag szemcséit és az újonnan képződött csontot. Ezután a xenograft szemcsék és az újonnan képzett csont micromorphológiai paramétereinek értékeit összehasonlítottuk. A 2. és 3. táblázat, valamint az 4. és 5. ábra demonstrálja azoknak a morphometriai paraméterek értékeit és statisztikai feldolgozását, melyek szignifikáns különbséget mutattak a két adathalmaz között.

2. táblázat Azoknak a morphometriai paramétereknek az értékei, melyek szignifikáns különbséget mutattak az I. csoport csontpótló területein belül a csontpótló anyag szemcséi és az újonnan képződött csont között. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (ANOVA) volt. N: a biopsziás minták száma.

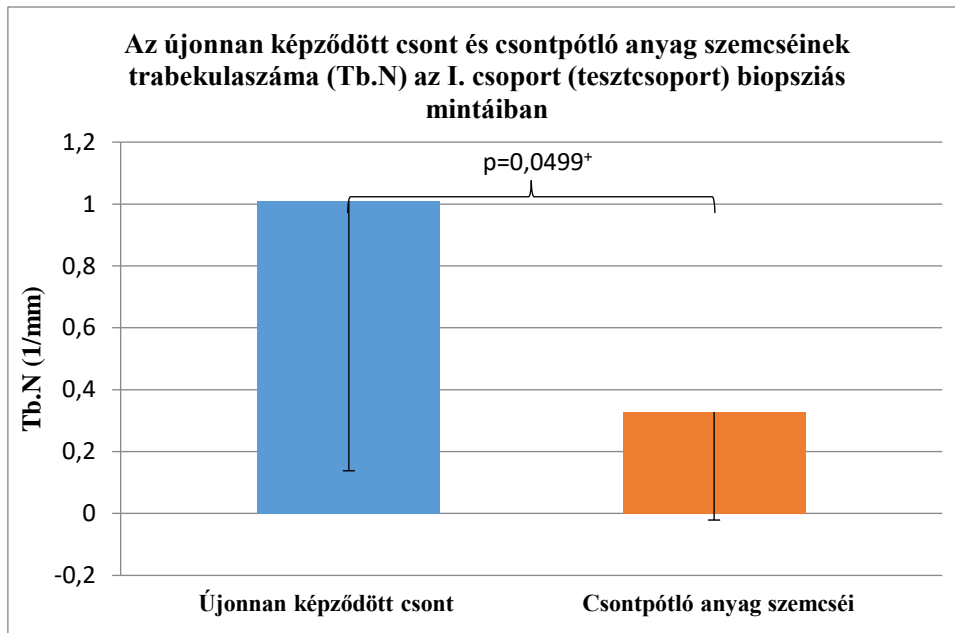
	n	Tb.N (M) 1/mm	Tb.N (SD) 1/mm	Tb.N (p- érték)	Tb.Pf (M) 1/mm	Tb.Pf (SD) 1/μm	Tb.Pf (p- érték)	SMI (M)	SMI (SD)	SMI (p- érték)
Újonnan képződött csont az I. csoport (teszt-csoport) biopsziás mintáiban	8	1,01	0,872		-15,7	20,3		0,181	1,51	
Csontpótló anyag szemcséi az I. csoport (teszt-csoport) biopsziás mintáiban	8	0,328	0,349	0,0499 ⁺	21,6	23,6	0,00447	2,08	1,02	0,0103

3. táblázat Azoknak a zárt porozitási morphometriai paramétereknek az értékei, melyek szignifikáns különbséget mutattak az I. csoport csontpótló területein belül a csontpótló anyag szemcséi és az újonnan képződött csont között. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk. N: a biopsziás minták száma.

	n	Po.N(cl) (M)	Po.N(cl) (SD)	Po.N(cl) (p-érték)	Po.V(cl) (M) mm ³	Po.V(cl) (SM) mm ³	Po.V(cl) (p- érték)	Po.S(c l) (M) mm ²	Po.S(cl) (SD) mm ²	Po.S(cl) (p-érték)
Újonnan képződött csont az I. csoport (teszt-csoport) biopsziás mintáiban	8	1260	1680		0,246	0,422		30,6	34,8	
Csontpótló anyag szemcséi az I. csoport (teszt-csoport) biopsziás mintáiban	8	32,6	39,1	0,0312 ⁺	0,000949	0,00105	0,00195 ⁺	27,0	0,309	0,00741 ⁺

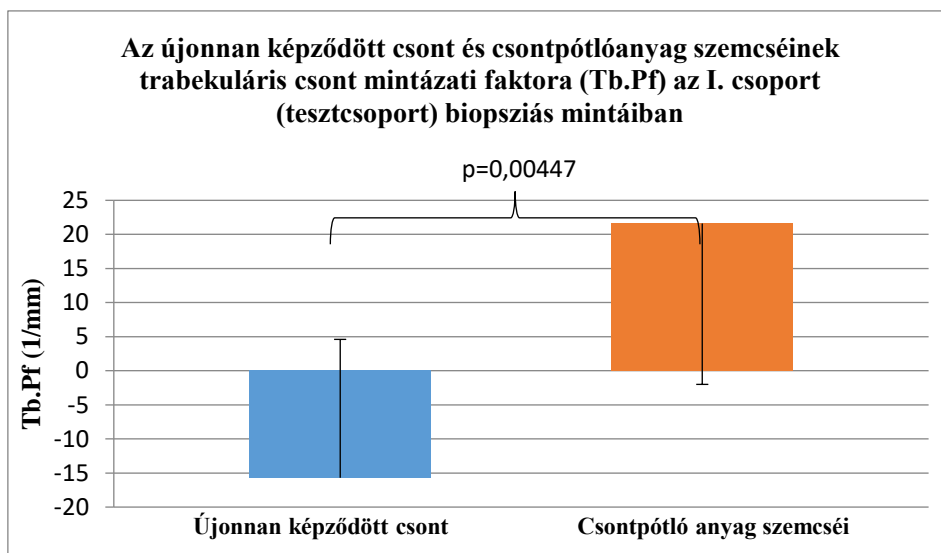
4. ábra

A



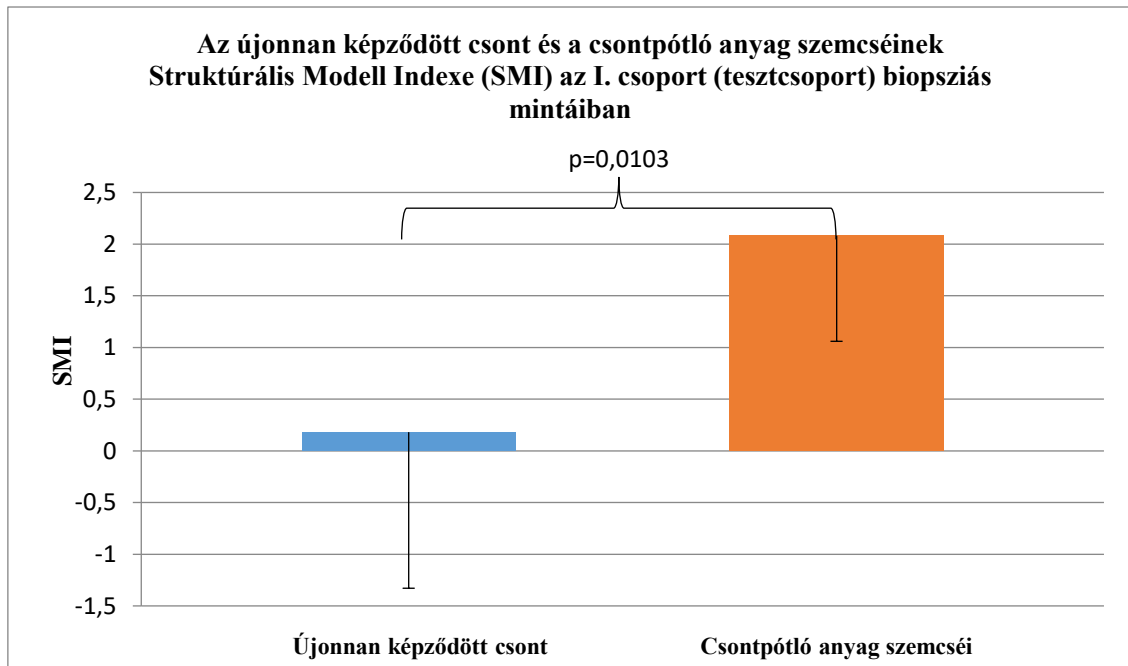
A 4/A grafikon a trabekulaszámot mutatja, mely az I. csoport (tesztcsoport) biopsziás mintáin belül az újonnan képződött csontot és a csontpótló anyag szemcséit jellemzi. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk.

B



A 4/B grafikon a trabekuláris csont mintázati faktort mutatja, mely az I. csoport (tesztcsoport) biopsziás mintáin belül az újonnan képződött csontot és a csontpótló anyag szemcséit jellemzi.; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (ANOVA) volt.

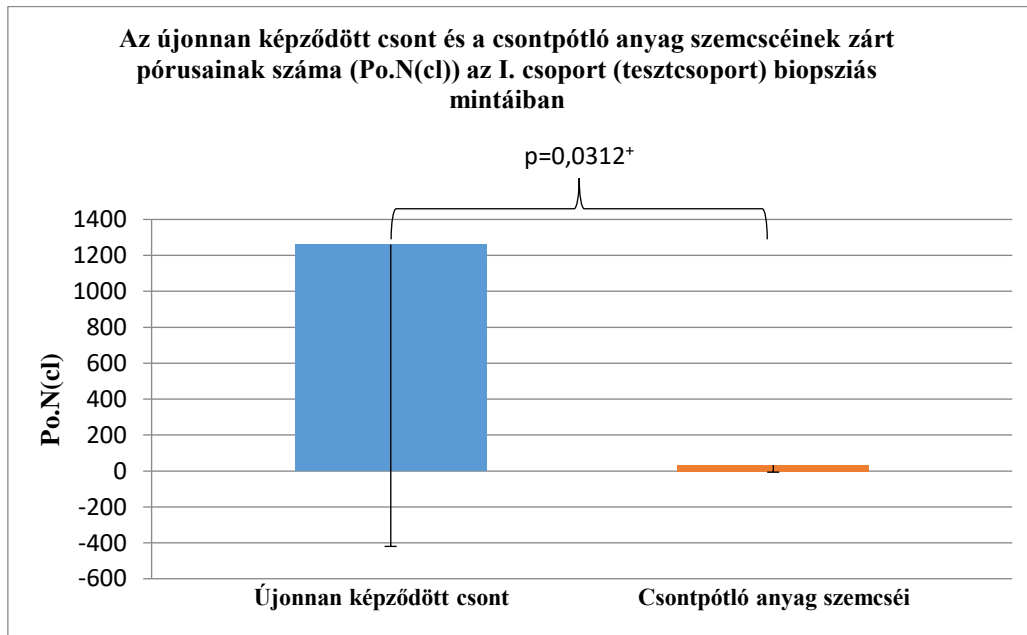
C



A 4/C grafikon a strukturális modell indexet mutatja, mely az I. csoport (tesztcsoport) biopsziás mintáin belül az újonnan képződött csontot és a csontpótló anyag szemcséit jellemzi; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (ANOVA) volt.

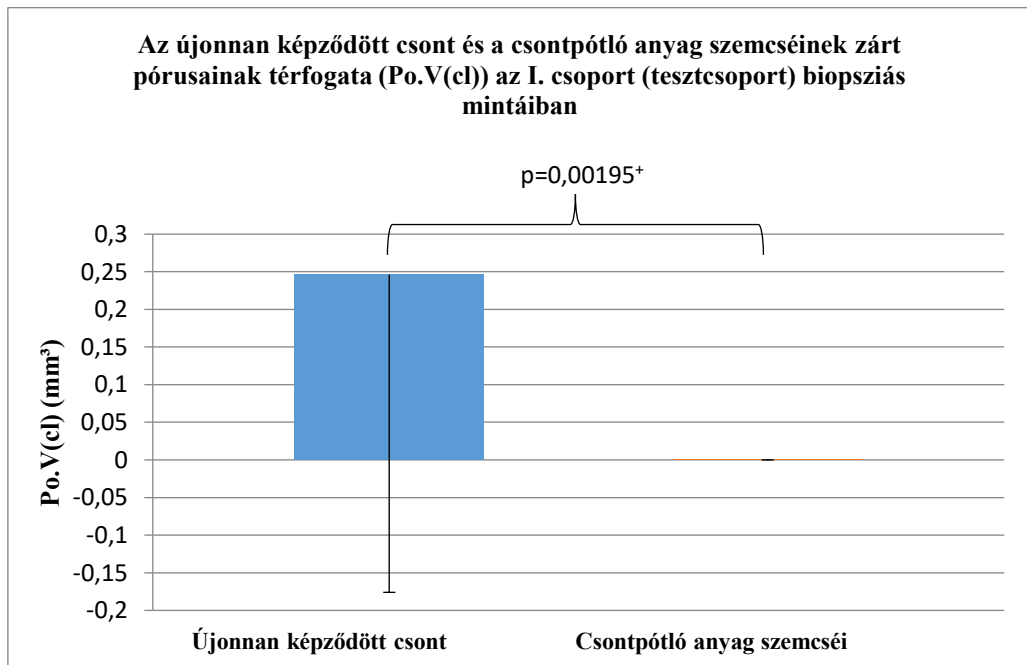
5. ábra

A



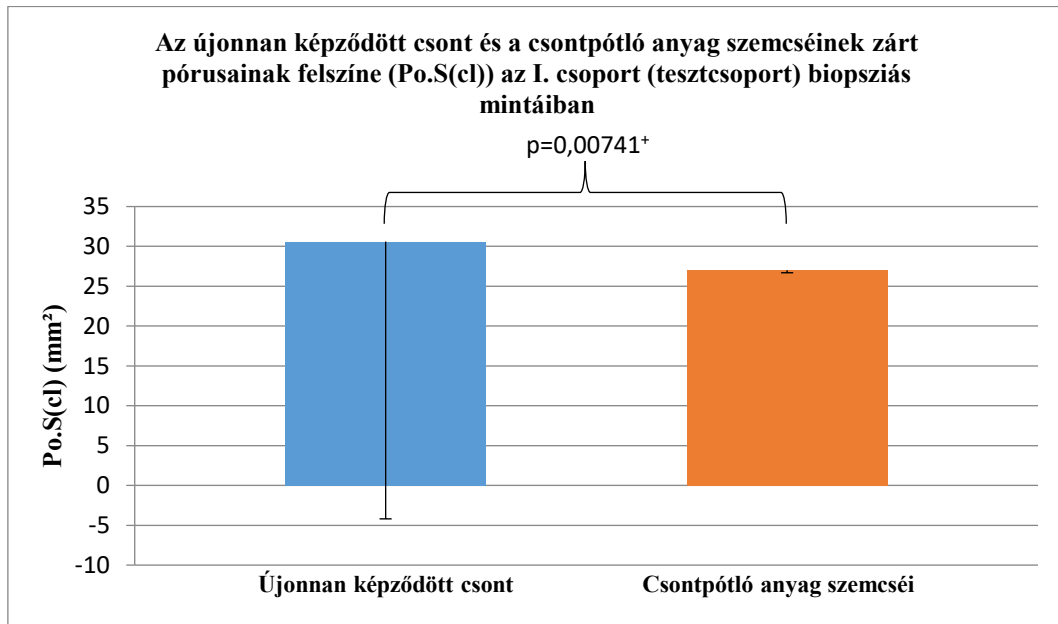
Az 5/A grafikon a zárt pórusok számát mutatja, mely az I. csoport (tesztcsoport) biopsziás mintáin belül az újonnan képződött csontot és a csontpótló anyag szemcséit jellemzi. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk.

B



Az 5/B grafikon a zárt pórusok térfogatát mutatja, mely az I. csoport (tesztcsoport) biopsziás mintáin belül az újonnan képződött csontot és a csontpótló anyag szemcséit jellemzi. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk.

C



Az 5/C grafikon a zárt térfogatok felszínét mutatja, mely az I. csoport (tesztcsoporthoz) biopsziás mintáiban belül az újonnan képződött csontot és a csontpótló anyag szemcséit jellemzi. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Mann-Whitney-féle U tesztet alkalmaztunk.

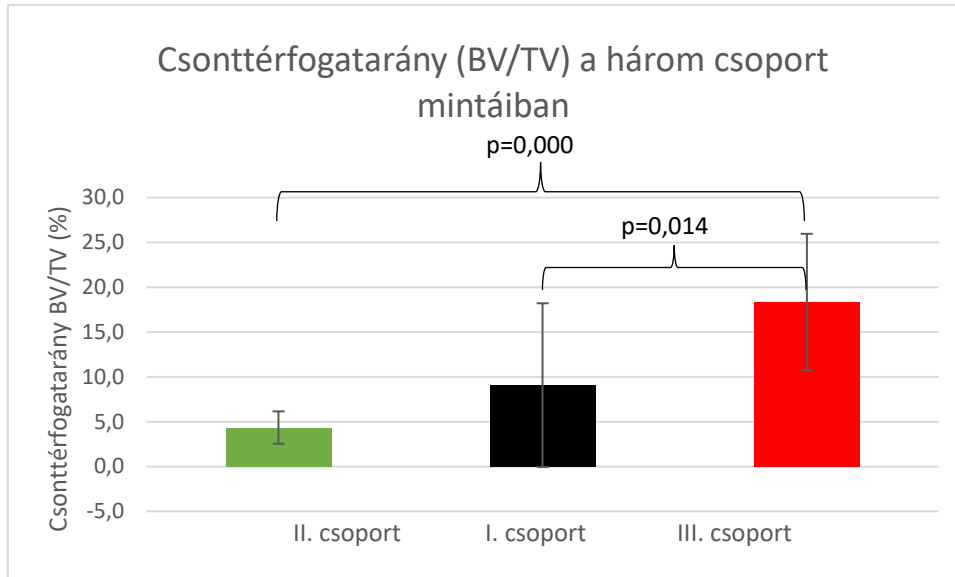
Összehasonlítottuk az I. csoport (tesztcsoporthoz) csontpótolt területeiből, a II. csoport természetes úton gyógyuló extractiós sebeiből (pozitív kontrollcsoporthoz) és a III. csoport lebennyel zárt alveolusaiból (negatív kontrollcsoporthoz) nyert biopsziás minták micromorphológiai paramétereinek adatait. A 4. táblázat, valamint 6. ábra demonstrálja azoknak a morphometriai paraméterek értékeit és statisztikai feldolgozását, melyek szignifikáns különbséget mutattak a két adathalmaz között.

4. táblázat Azoknak a morphometriai paramétereknek az értékei, melyek szignifikáns különbséget mutattak az I. csoport csontpótolt területei és a kontrollcsoportok között. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

		Csonttérfogat arány	Interszekciós felület	Csontfelszíni denzitás	Trabekulaszám	Trabekuláris csontmintázati faktor
		BV/TV	i.S	BS/TV	Tb.N	Tb.Pf
		%	mm ²	mm ² /mm ³	1/mm	1/mm
I. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	9,0764	1,8081	2,7850	0,6075	1,9900
	Szórás (SD)	9,1315	1,6845	2,1669	0,5054	12,7735
II. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	4,3424	0,9490	1,1175	0,2408	-3,1800
	Szórás (SD)	1,8082	1,3834	0,3973	0,1082	10,9826
III. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	18,3355	4,3979	5,2358	1,0967	-12,8117
	Szórás (SD)	7,6189	1,3856	2,3504	0,5309	10,8500
	Szignifikancia (p) az I. és II. csoport között	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség	nincs szignifikáns különbség ⁺
	Szignifikancia (p) az I. és III. csoport között	0,014	0,002	0,018	0,046	0,021 ⁺
	Szignifikancia (p) az II. és III. csoport között	0,000	0,000	0,000	0,000	0,038 ⁺

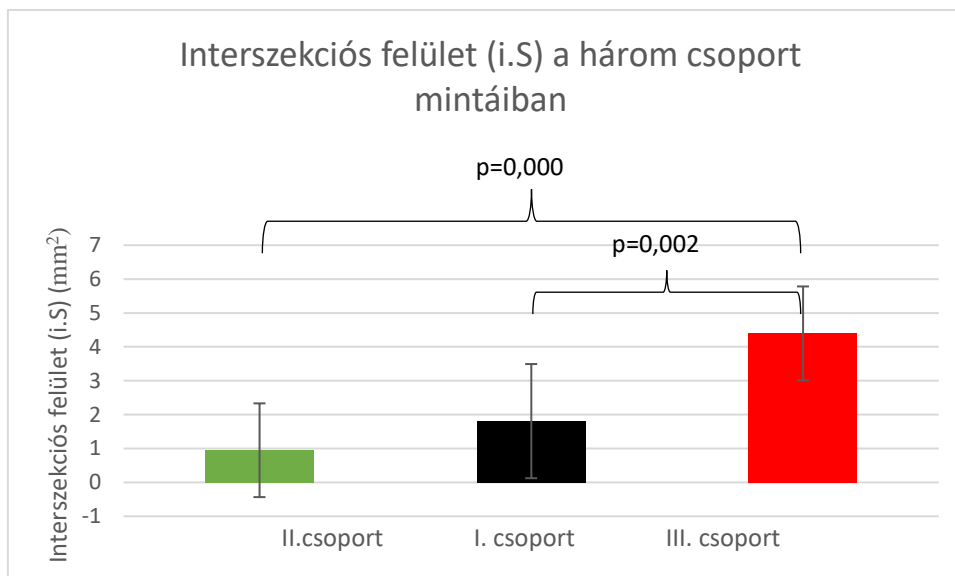
6. ábra

A



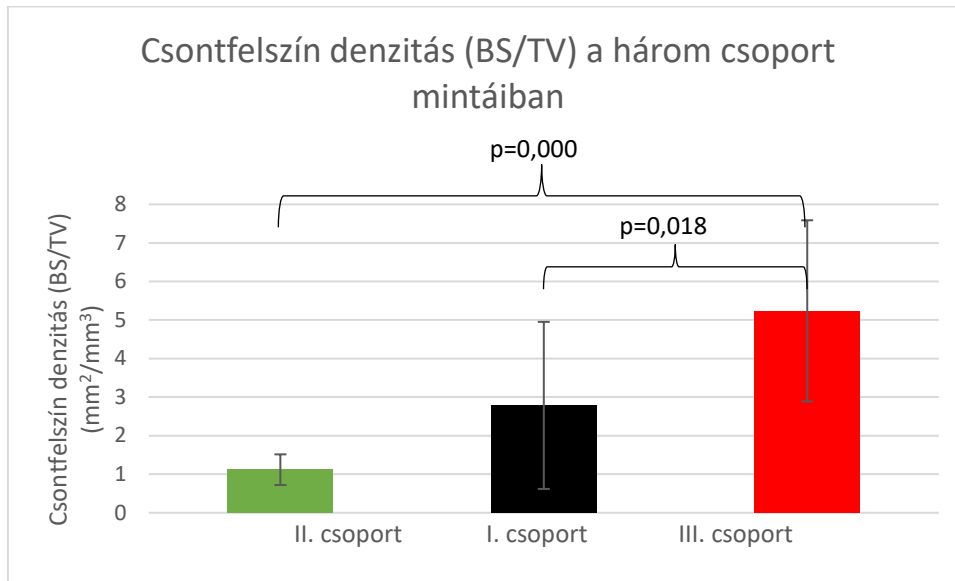
A 6/A grafikon a Csonttérfogat arányt mutatja a három csoport mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

B



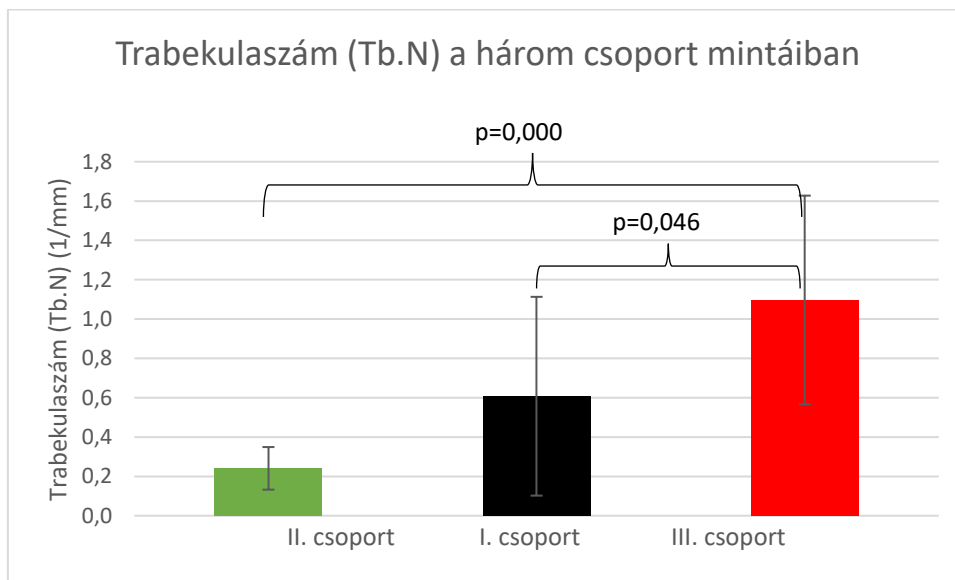
A 6/B grafikon az Interszekciós felületet mutatja a három csoport mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

C



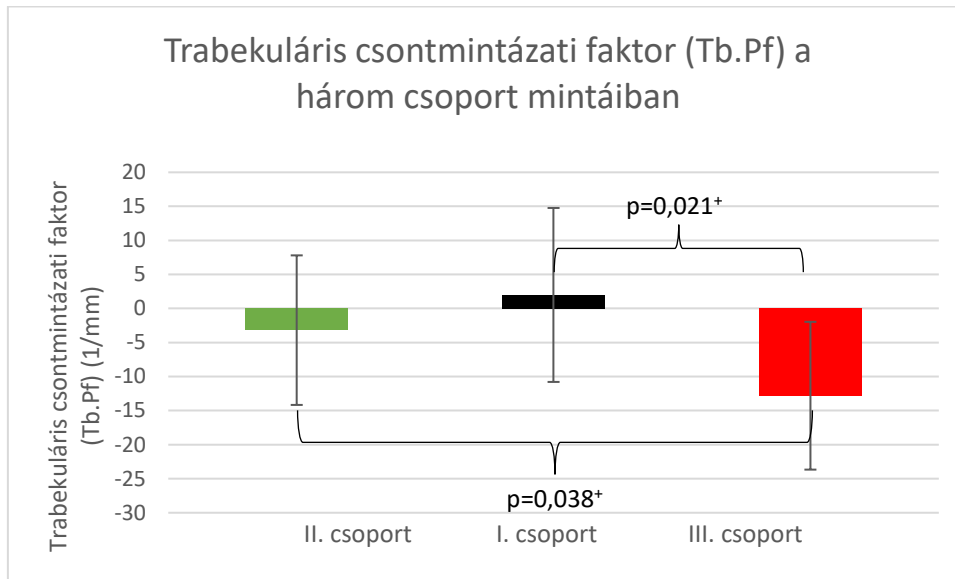
A 6/C grafikon Csontfelszín denzitást mutatja a három csoport mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

D



A 6/D grafikon a Trabekulaszámot mutatja a három csoport mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

E



A 6/E grafikon a Trabekuláris csontmintázati faktort mutatja a három csoport mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

Összehasonlítottuk az I. csoport (tesztcsoporthoz) csontpótoló területeiből gyűjtött biopsziás minták microCT felvételeiből szegmentált újonnan képződött csont, a II. csoport természetes úton gyógyuló extractió sebjeiből (pozitív kontrollcsoport) és a III. csoport lebennyel zárt alveolusaiból (negatív kontrollcsoport) nyert biopsziás minták micromorphológiai paramétereinek adatait. A 5. és 6. táblázat, valamint 7. és 8. ábra demonstrálja azoknak a morphometriai paraméterek értékeit és statisztikai feldolgozását, melyek szignifikáns különbséget mutattak a két adathalmaz között.

5. táblázat Azoknak a morphometriai paramétereknek az értékei, melyek szignifikáns különbséget mutattak az I. csoport csontpótlott területein belül az újonnan képződött csont és a kontrollcsoportok között. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

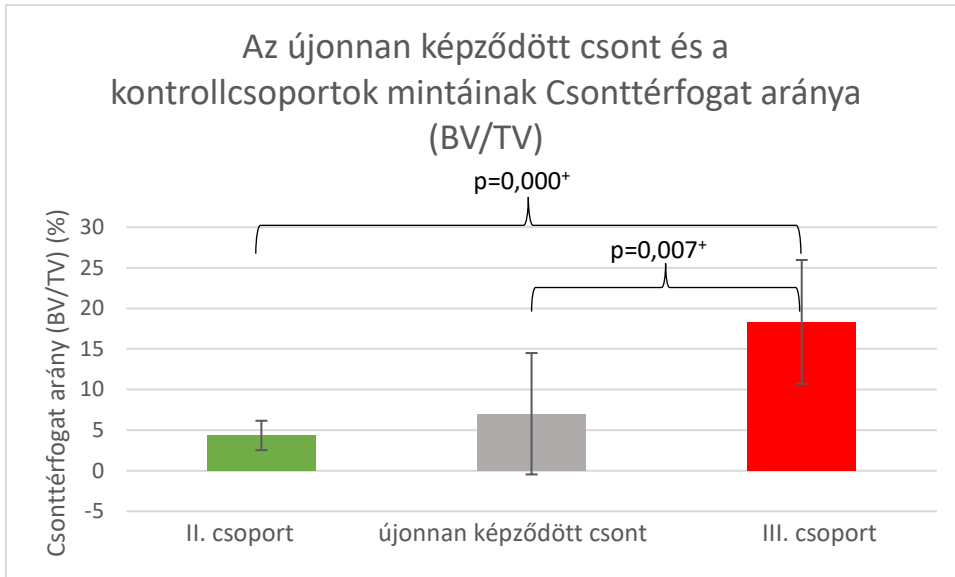
		Csont- térfogat arány	Interszek- ciós felület	Specifikus csontfelszín	Csontfelszín denzitás	Trabekuláris vastagság	Trabeku- lák közti távolság	Trabe- kula szám
		BV/TV	i.S	BS/BV	BS/TV	Tb.Th	Tb.Sp	Tb.N
		%	mm ²	mm ² /mm ³	mm ² /mm ³	µm	µm	1/mm
Újonnan képződött csont az	Átlag (M)	7,0163	1,3844	77,5225	4,3263	66,9747	1092,9620	1,0088
I. csoport biopsziás mintáiba n	Szórás (SD)	7,4765	1,4865	28,0271	3,7165	21,7342	578,3236	0,8720
II. csoport	Átlag (M)	4,3424	0,9490	27,3625	1,1175	187,2386	1520,9595	0,2408
biopsziás mintái	Szórás (SD)	1,8082	1,3834	7,6782	0,3973	62,3255	590,9258	0,1082
III. csoport	Átlag (M)	18,335 5	4,3979	29,1183	5,2358	179,7091	711,3847	1,0967
biopsziás mintái	Szórás (SD)	7,6189	1,3856	8,5822	2,3504	58,5717	325,3660	0,5309
	Szigni- fikanci a (p) az I. és II. csoport között	nincs ⁺	nincs ⁺	0,000 ⁺	nincs ⁺	0,0000	nincs	nincs ⁺
	Szigni- fikanci a (p) az I. és III. csoport között	0,007 ⁺	0,002 ⁺	0,000 ⁺	nincs ⁺	0,000	nincs	nincs ⁺
	Szigni- fikanci a (p) az II. és III. csoport között	0,000 ⁺	0,000 ⁺	nincs ⁺	0,000 ⁺	nincs	0,001	0,000 ⁺

6. táblázat Azoknak a morphometriai paramétereknek az értékei, melyek szignifikáns különbséget mutattak az I. csoport csontpótoló területein belül az újonnan képződött csont és a kontrollcsoportok között. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, a fennmaradó esetekben az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

		Zárt porozitási arány	Nyitott porozitási arány	Összes porozitási arány	Euler-szám	Konnektivitás
		Po(cl)	Po(op)	Po(tot)	EuN	Conn.
		%	%	%		
Újonnan képződött csont az I. csoport biopsziás mintáiban	Átlag (M)	3,6160	92,7568	92,9837	-9073,0000	11240,3750
	Szórás (SD)	4,6563	7,7007	7,4765	9415,9846	9341,8397
II. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	0,0866	95,6531	95,6576	-1831,3333	2529,8333
	Szórás (SD)	0,0938	1,8120	1,8082	2504,6223	3369,2606
III. csoport biopsziás mintái	Átlag (M)	0,0926	81,6460	81,6645	-4347,9167	5789,0833
	Szórás (SD)	0,0716	7,6286	7,6189	3935,4133	4371,3358
	Szignifikancia (p) az I. és II. csoport között	0,000 ⁺	nincs ⁺	nincs ⁺	0,020	0,005 ⁺
	Szignifikancia (p) az I. és III. csoport között	0,000 ⁺	0,009 ⁺	0,007 ⁺	nincs	nincs ⁺
	Szignifikancia (p) az II. és III. csoport között	nincs ⁺	0,000 ⁺	0,000 ⁺	nincs	0,021 ⁺

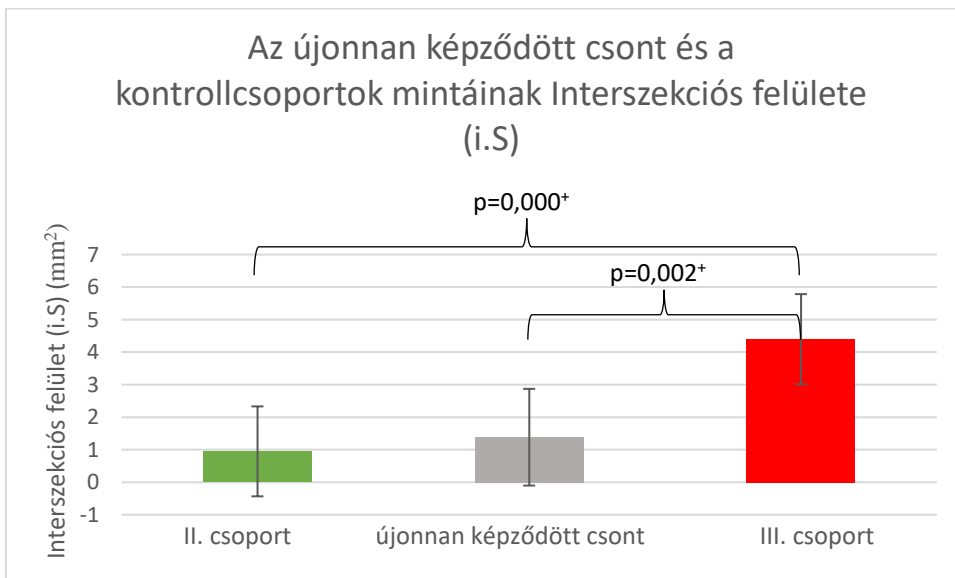
7. ábra

A



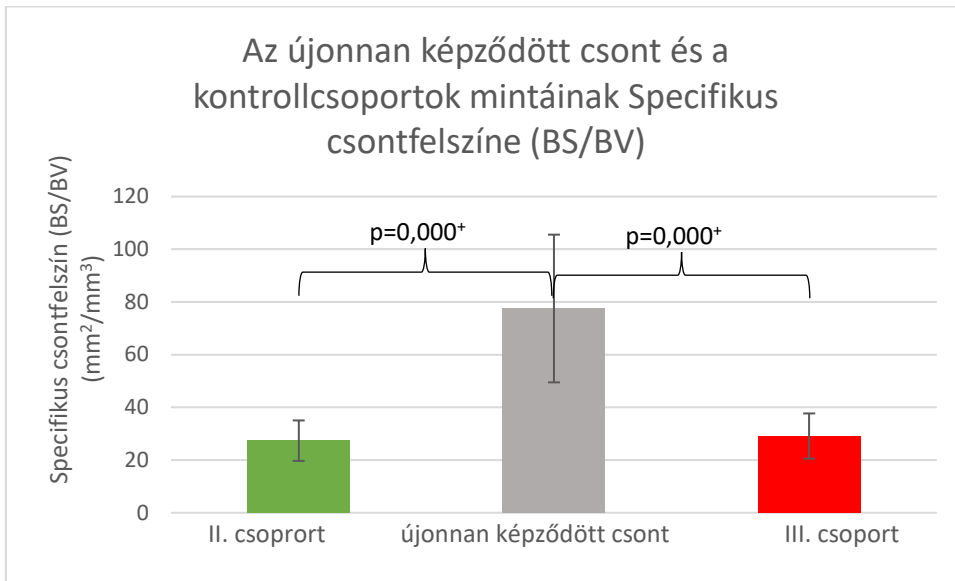
A 7/A grafikon a Csonttérfogat arányt mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

B



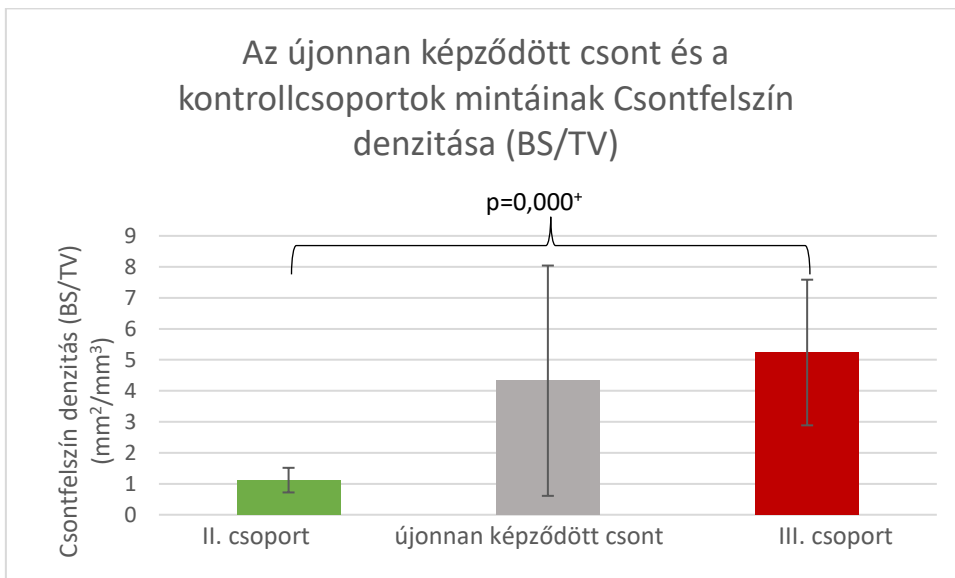
A 7/B grafikon az Interszekciós felületet mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

C



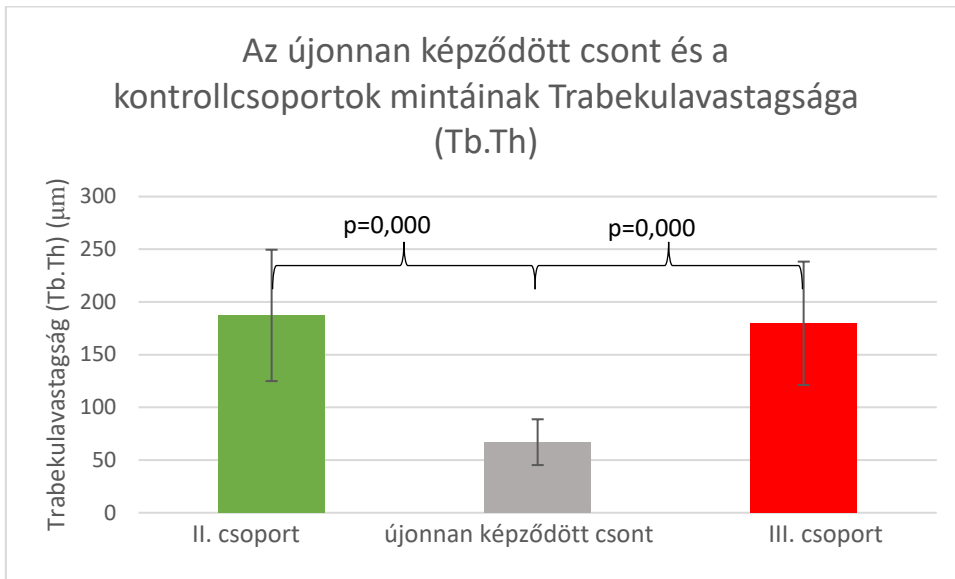
A 7/C grafikon a Specifikus csontfelszínt mutatja az I. csoport csontpótoló területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

D



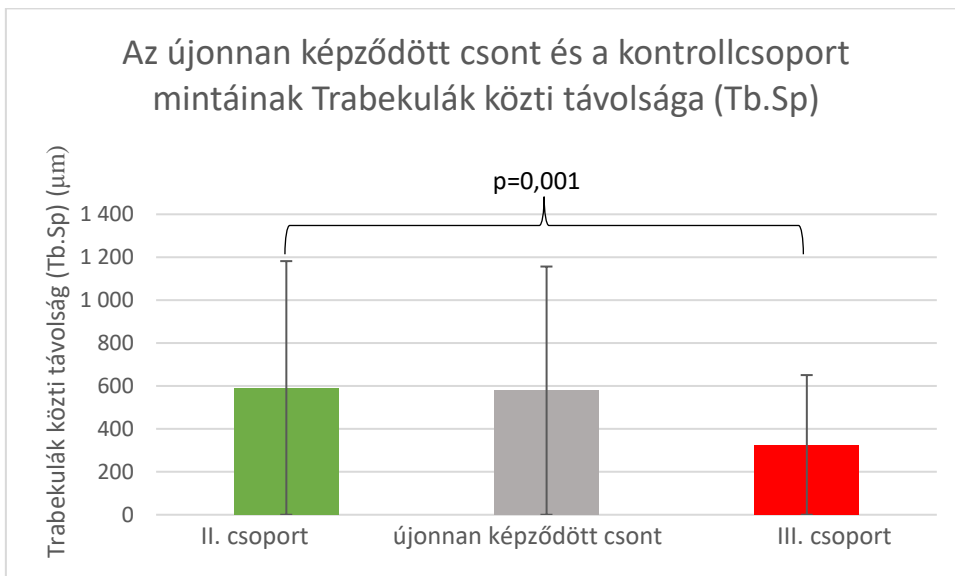
A 7/D grafikon a Csontfelszín denzitást mutatja az I. csoport csontpótoló területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

E



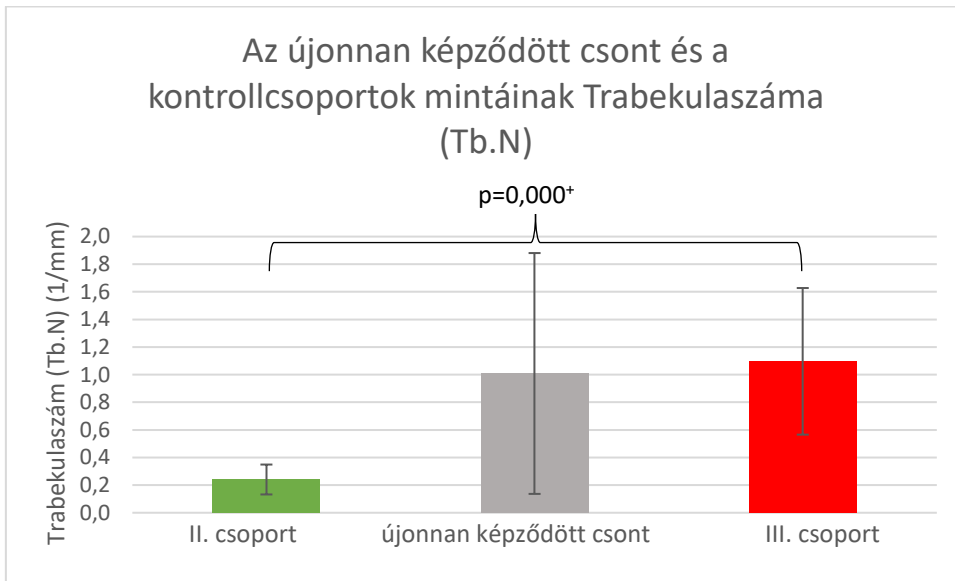
A 7/E grafikon a Trabekulavastagságot mutatja az I. csoport csontpótoló területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

F



A 7/F grafikon a Trabekulák közti távolságot mutatja az I. csoport csontpótoló területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

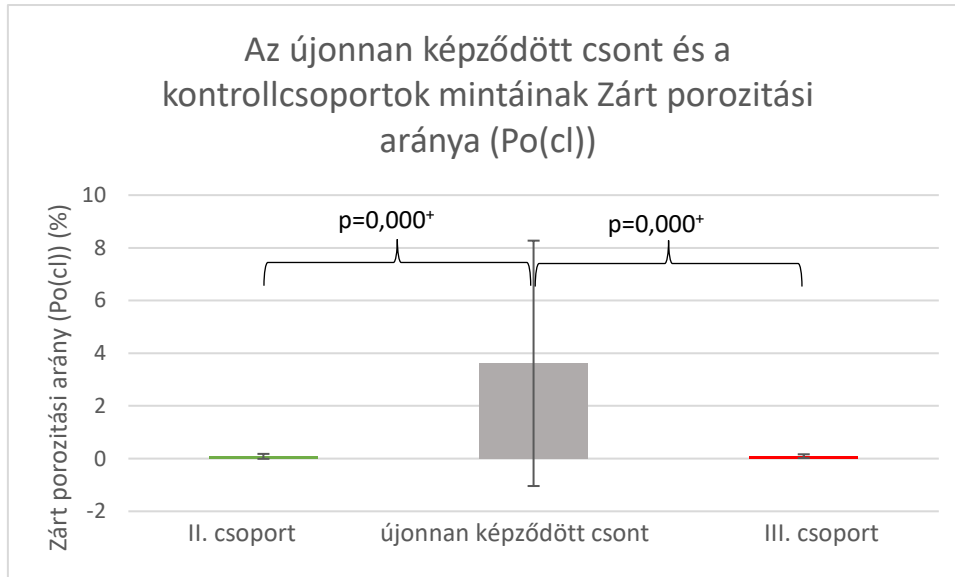
G



A 7/G grafikon a Trabekulaszámot mutatja az I. csoport csontpótoló területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

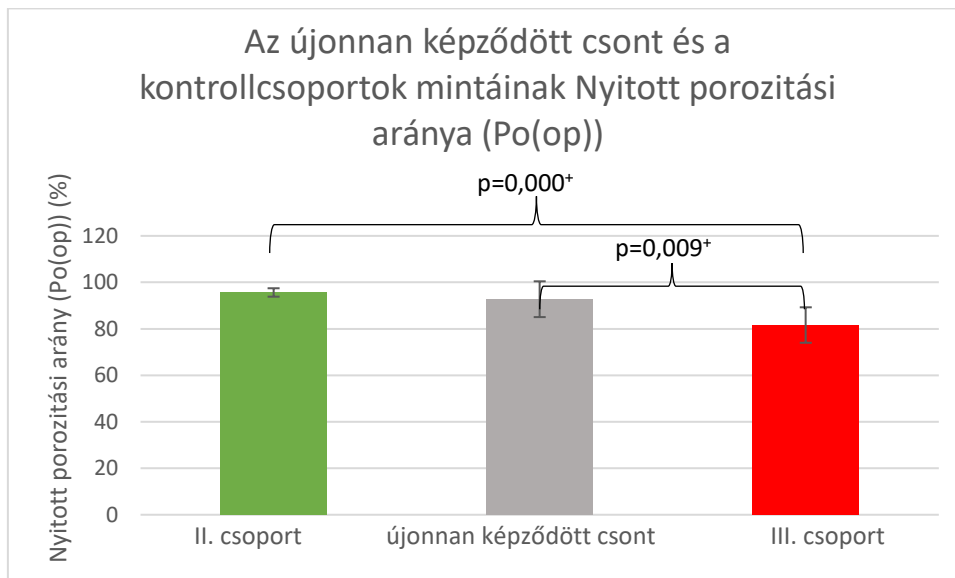
8. ábra

A



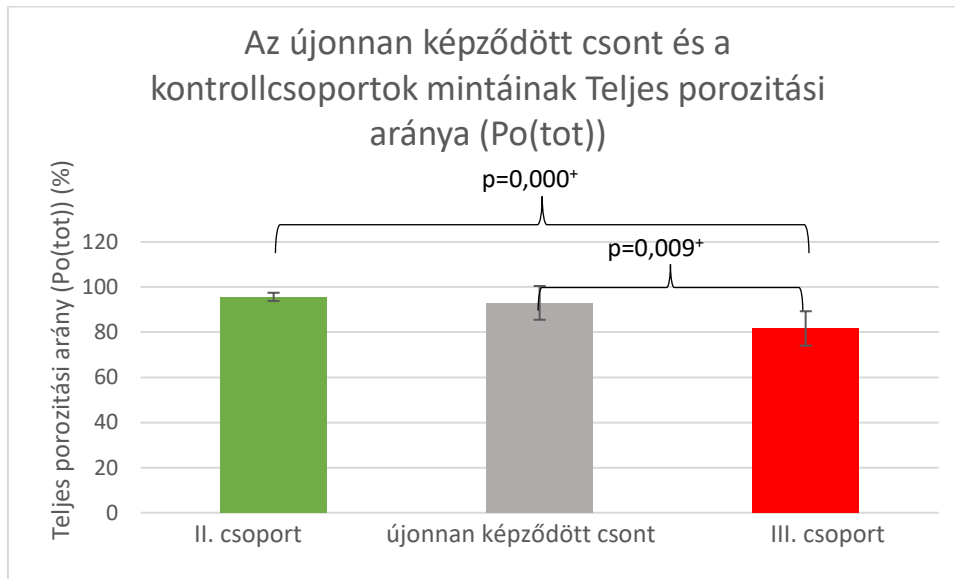
A 8/A grafikon a Zárt porozitási arányt mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

B



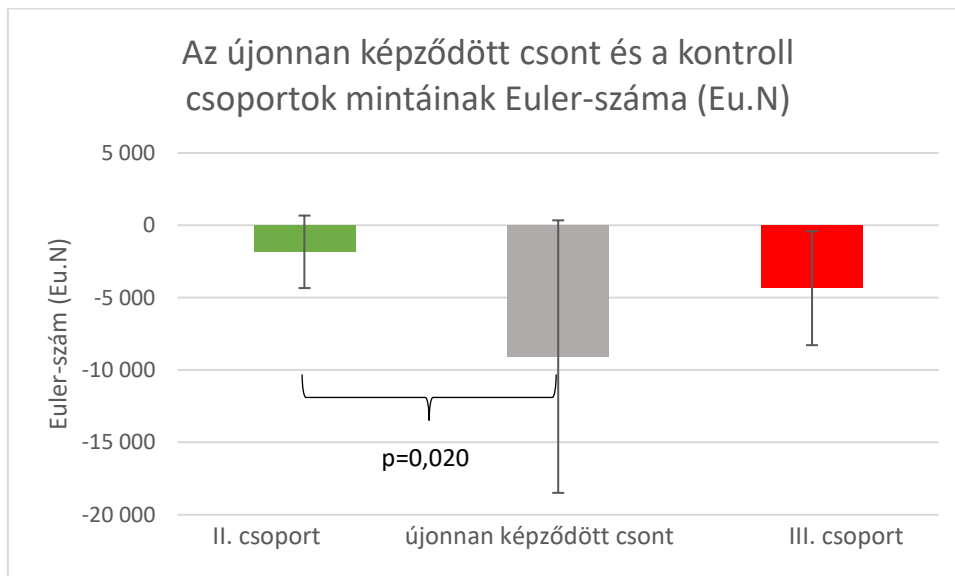
A 8/B grafikon a Nyitott porozitási arányt mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

C



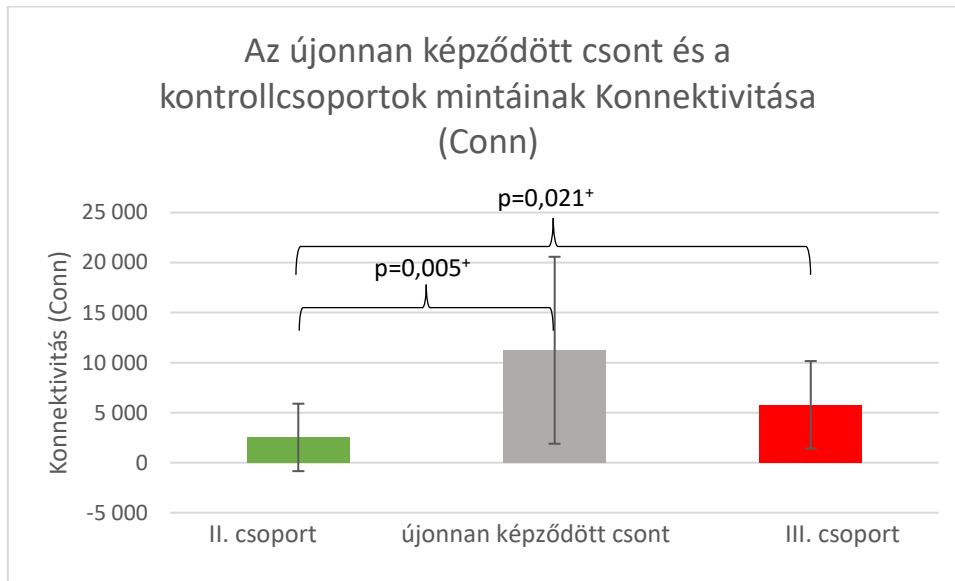
A 8/C grafikon a Teljes porozitási arányt mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

D



A 8/D grafikon az Euler számot mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban; az alkalmazott statisztikai próba a varianciaanalízis (Oneway ANOVA) és Bonferoni teszt volt.

E



A 8/E grafikon a Konnektivitást mutatja az I. csoport csontpótolt területein belüli újonnan képződött csontban és a kontrollcsoportok mintáiban. A p értékeket kis kereszttel indexeltük, amennyiben Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

5. Megbeszélés

Vizsgálatunkban a sertés eredetű szemcsés xenograft és sertés eredetű kollagén membrán kombinációjával, GBR technikával fogeltávolítás után azonnal kezelt három csontos fallal rendelkező alveolusok gyógyulását hasonlítottuk össze pozitív kontrollal, a természetesen úton gyógyuló négyfalú defektusok ideálisnak tekinthető gyógyulásával és negatív kontrollal, a lebennyel zárt három csontos falú alveolusok gyógyulásával. Korábbi vizsgálatok tanulsága szerint a lebennyképzés a periosteum és a csont kapcsolatának megszakítása miatt a marginális csont rezorpcióját okozza.^{26, 27, 202-204} Ezzel magyarázható, hogy a III. csoport 12 gyógyuló alveolusából a 6 hónapos gyógyulást követően a biopsziás mintavétel és az implantátum ágyának kialakítása után a 10-ben az implantációt kontúr-augmentációval kellett kiegészítenünk.

A tesztcsoportban a fogeltávolítást követően azonnal irányított csontregenerációs technikával kezeltük az alveolusokat, hogy kihasználjuk az extractióval beindított természetes gyógyhajlamot a csontpótló anyag szemcséinek minél jobb szövetintegrációja céljából. Az azonnali implantátum-beültetéshez hasonlóan az alveolus azonnali irányított csontregenerációjának előnye lehet, hogy a kezelési időt nagyban csökkenteni, ha a beavatkozás eredményeképp az implantátum beültetéséhez megfelelő csontkínálat áll rendelkezésre a gyógyulási időt követően. Azonnali implantációval a kezelési idő még inkább csökkenthető. Számos szerző azonban nem ajánlja az azonnali implantációt, amennyiben az alveolus konfigurációja háromfalú a fogeltávolítást követően, mivel ez a buccális csont oly mértékű rezorpcióját okozhatja függetlenül attól, hogy használunk-e bármilyen csontpótló anyagot a beavatkozáskor, hogy az súlyos esztétikai hátrányt okozhat. Vizsgálatunkban sikeresen használtuk ki az alveolus azonnali irányított csontregenerációjának előnyeit, ugyanis 6 hónapos gyógyulási időt követően a tesztcsoport minden alveolusában megfelelő csontkínálat állt rendelkezésre implantátumok beültetése céljából.^{2, 31, 35}

Mivel a tesztcsoportba eleve háromfalú defektusokat válogattunk be a lebennyképzés valószínűleg nem rontotta számottevően tovább a csontpótló anyag szövetintegrációjának lehetőségeit. A lebeny mobilizálásával per primam zártuk a membrán felett a lebenyt, hogy minél nagyobb valószínűséggel elkerüljük a sebgyógyulási zavarokat.

A vizsgálatunkban alkalmazott sertés eredetű xenograftot és kollagénmembránt már számos szerző használta alveolus prezerváció céljából.^{53, 57, 226, 279, 282, 283} A vizsgálatok többsége klinikai módszerekkel -a fogeltávolítások és implantációkor történő újra feltárások során végzett intraoperatív mérésekkel- elsősorban a csontkínalat változását kutatta.^{57, 226, 279, 283} A vizsgálatok eredményei szerint az sertés eredetű xenograft és kollagén membrán együttes alkalmazásakor végzett alveolus prezervációkat követően az implantátumok rövid- és középtávú követés alapján hasonló sikerességet mutattak, mint a természetesen gyógyuló alveolusokba ültetett implantátumok.^{53, 282}

Barone és mtsai háromfalú alveolusok prezervációját végzi a sertés eredetű xenografttal, vérlemezkes fibrinnel (PRF) és kollagén membránnal háromfalú defektusok esetén. Intraoperatív méréseik alapján eredményesen prezerválták az alveolust és az így kezelt defektusok elegendő csontkínalatot nyújtottak implantátumok beültetése céljából.²⁷⁹

Kevés vizsgálat elemzi a sertés eredetű xenograft szövetintegrációját histomorphometriai módszerrel^{52, 196, 284} és csak egy vizsgálat áll rendelkezésünkre, mely microCT analízissel értékeli a prezervált alveolus microarchitecturáját.²²⁵

Barone és mtsai vizsgálatukban négyfalú alveolusokat prezerválnak a sertés eredetű xenografttal és kollagén membránnal úgy, hogy lebenyt képeznek és azt a per primam zárás céljából mobilizálják. Histomorphometriai eredményeik szerint a csontpótló anyag szemcséi a kontrollcsoport természetesen gyógyuló alveolusaihoz képest nagyobb mennyiségű újonnan képződött csonttal integrálódnak a prezervált alveolusokban gyulladással és idegentest reakció nélkül. A vizsgálat nem tér ki arra, hogy az újonnan képződött csont egyenletesen tölti-e ki a prezervált alveolust.⁵²

Barone és mtsai másik vizsgálatukban a sertés eredetű xenograft és kollagén membrán szövetintegrációját hasonlítja össze alveolus prezervációban attól függően, hogy per primam zárják a sebet, vagy az másodlagosan hámosodik a membrán felett. Histomorphometriai vizsgálattal nem találnak különbséget a két csoport szöveti szerkezete közt. A szerzők nem említik, hogy milyen volt a beválogatott alveolusok csontos fal konfigurációja és nem vizsgálja, hogy az újonnan képződött csont egyenletesen tölti-e ki a prezervált alveolust.¹⁹⁶

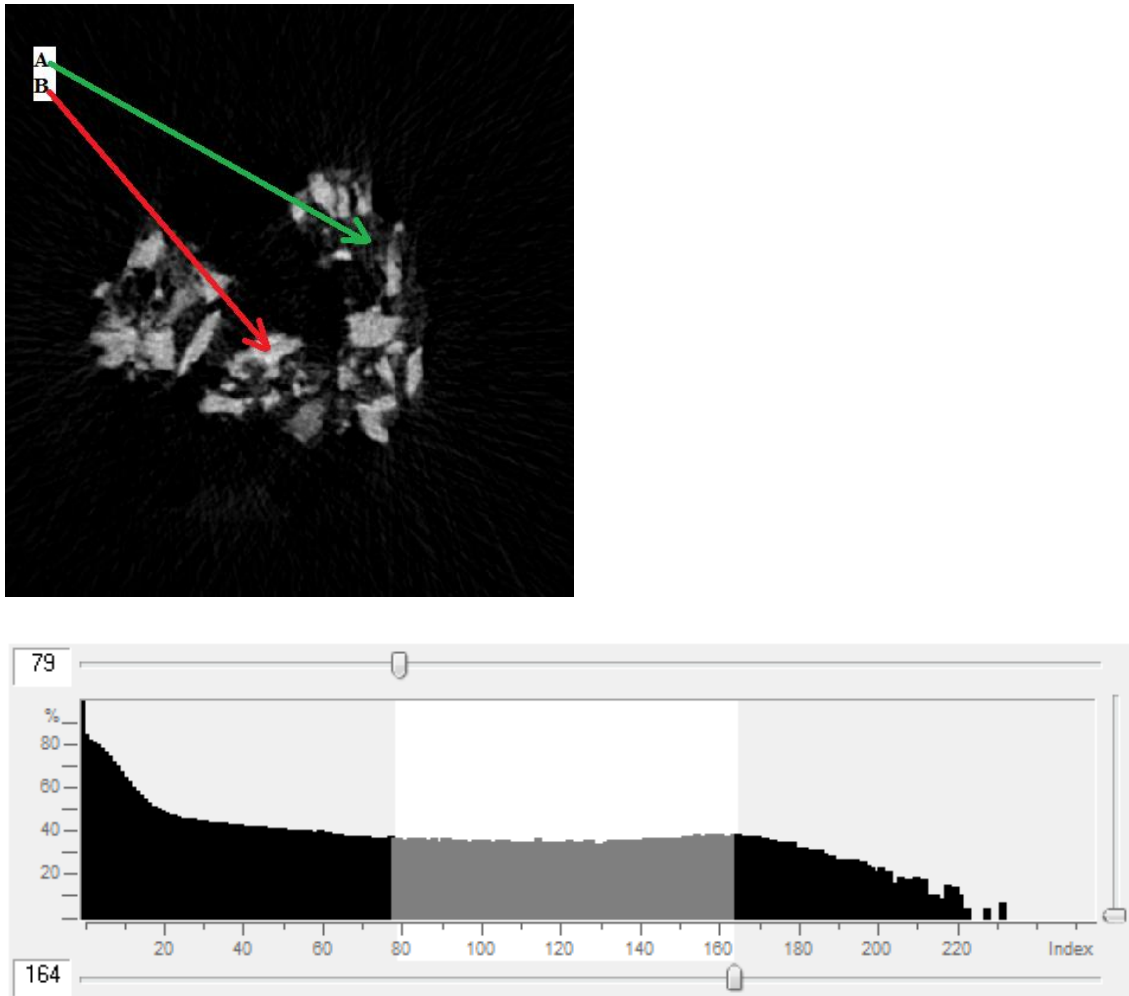
Barone és mtsai vizsgálatukban alveolusprezervációt végeznek sertés eredetű kollagenizált (1. tesztcsoport) és nem kollagenizált (2. tesztcsoport) xenograft és kollagénmembrán kombinációjával úgy, hogy a membrán felett másodlagosan hagyják hámosodni az alveolust. Histomorphometriai módszerrel nem találnak különbséget a két módszer között. A szerzők nem említik, hogy milyen volt a beválogatott alveolusok csontos fal konfigurációja és nem vizsgálja, hogy az újonnan képződött csont egyenletesen tölti-e ki a prezervált alveolust.²⁸⁴

Giuliani és mtsai sertés eredetű xenografttal és kollagén membránnal végeztek alveolus prezervációt. 6 esetben, 3, 6 és 12 hónap elteltével vettek biopsziás mintát a gyógyuló alveolusokból, melyet szövettani és microCT vizsgálatnak vetettek alá. Eredményeik szerint megfigyelhető volt a csontpótló anyag szemcséinek fokozatos degradációja az idő előrehaladtával. A szerzők nem említik, hogy milyen volt a beválogatott alveolusok csontos fal konfigurációja és nem vizsgálja, hogy az újonnan képződött csont egyenletesen tölti-e ki a prezervált alveolust.²²⁵

Vizsgálatunkban választ kerestünk arra a kérdésre, hogy vajon a sertés eredetű xenograft szemcséi befolyásolják-e az extractiós seb normális gyógyulási folyamatát, és hogy ez a változás hogyan mutatkozik meg a csont microarchitecturáját jellemző micromorphometrikus paraméterekben. A 9. kép az I. csoport egyik alveolusából vett biopsziás minta microCT felvételén mutatja, hogy a csontpótló anyag szemcséi megjelenésük alapján jól megkülönböztethetőek az újonnan képződött csont trabekuláitól, mert a csontpótló anyag szemcséi nagyjából gömb alakúak, míg a trabekulák pálcika vagy tányér alakúak. A szegmentálás történhet továbbá hisztogram alapján is. A microCT felvételek histogramja két csúcsot mutatott; egyik az újonnan képződött csont, a másik a csontpótló anyag szemcséinek sugárelnyelését jelezte a szűrkeskálán. A 9. ábra bemutatja a microCT képhez tartozó histogramot is. Ebben az esetben a 79 volt az alsó küszöbérték, mellyel elkülönítettük a kötőszövetet az újonnan képződött csonttól és 164 volt a felső küszöbérték, mellyel elkülönítettük az újonnan képződött csontot a csontpótló anyag szemcséitől. Minden biopsziás minta microCT felvétele esetén meghatároztuk az adott mintára vonatkozó küszöbértékeket. A manuálisan megválasztott küszöbértékeket úgy választottuk meg, hogy azok összefüggésbe legyenek a feldolgozatlan microCT képekkel. Kalibráció céljából készítettünk microCT felvételeket a csontpótló anyag szemcséiből álló modellről és natív

csontról is, de az így kapott küszöbértékek nem voltak alkalmazhatók olyan mintákra, amelyekben csont és a csontpótló anyag szemcséi egyszerre voltak jelen.

9. ábra



A csontpótló anyag szemcséinek (felül B) gömb alakú megjelenése, jól megkülönböztethető az újonnan képződött csont trabekuláitól (felül A). Alul ugyanennek a képnek a hisztogramja látható a szürkeküszöbértékekkel.

A szövettani vizsgálat és a microCT felvételek eredményei szerint megfigyelhető, hogy a GBR technikával prezervált alveolusokban a csontpótló anyag szemcséit az alveolus apikális és centrális harmadában újonnan képződött csont vette körül, a koronális harmadban ezzel szemben a xenograft szemcséi gyulladásmentes kötőszövetbe

ágyazódtak idegentest reakció jelei nélkül. Újonnan képződött csont a prezervált alveolus koronális harmadában barriermembrán használata ellenére nem volt jelen. Az extractiós seb gyógyulása folyamán az osteoprogenitor sejtek forrásai a csontos falak. Talán ezzel magyarázható, hogy a csontos falaktól legtávolabb eső koronális harmadban a xenograft szemcséi körül csontképződés nem volt megfigyelhető. Más szerzők is megfigyelték a csontképződés apiko-koronális inhomogenitását.^{23, 205, 206, 208}

Eredményeink szerint az I. csoport (tesztcsoport) 12 prezervált alveolusából 8-ban a koronális harmadban a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen integrálódtak, a 12 alveolusból 4-ben pedig a teljes biopsziás mintában a xenograft szemcséinek kötőszövetes encapsulációja volt megfigyelhető. A sebgyógyulás hátráltatott voltát okozhatta a csontdefektusok kedvezőtlen morfológiája. Ha a buccális csont vékony (1mm-nél vékonyabb) vagy hiányzik a lamina dura elvesztése és a külső rezorpció miatt háromfalú csontdefektus jön létre, melynek regenerációs hajlama gyengébb, mint a vastag (1mm-nél vastagabb), megtartott buccális fallal rendelkező alveolusok négyfalú defektusáé. Amennyiben a buccális csontfal vastag, még a külső rezorpció és a lamina dura elkerülhetetlen elvesztése ellenére is négyfalú defektus alakul ki, mely minden irányból lehetővé teszi osteoprogenitor sejtek migrációját az extractiós sebbe és a stabil koagulum megvédi az alveolust a csontnál nagyobb regeneratív potenciállal rendelkező lágyszövet betöréstől.^{25, 39, 50, 55, 279}

A három csoport microCT felvételeinek szegmentálása és a micromorphometrikus paraméterek értékeinek kiszámolása után összehasonlításokat végeztünk az adathalmazok közt, hogy hipotéziseinket teszteljük. A hipotéziseink a következők voltak:

1. hipotézis: A prezervált alveolusban a csontpótló anyag szemcséinek microarchitecturája eltér az újonnan képződött csont microarchitecturájától.

Ha a csontpótló területekről származó minták felvételein belül szegmentáljuk és összevetjük a csontpótló anyag szemcséinek és az újonnan képződött csont szerkezetbeli különbségeit, megfigyelhetjük, hogy a két struktúra nyilvánvaló különbségei hogyan befolyásolják a micromorphológiai paramétereket, melyek a csontbiopsziás minták microarchitecturáját jellemzik. A következtetések, melyekhez ilyen módon jutunk

hasznunkra lehetnek a további hipotézisek tesztelésekor. Hogy az első hipotézist megvizsgálhassuk összehasonlítottuk az I. csoport prezervált alveolusaiból származó minták microCT felvételein belül a csontpótló anyag szemcséinek és az újonnan képződött csont micromorphometriás paramétereinek értékeit. Azt találtuk, hogy az újonnan képződött csont trabekulaszáma (Tb.N) szignifikánsan nagyobb volt, mint a csontpótló anyag szemcséinek. A csontpótló anyag szemcséinek trabekuláris csont mintázati faktora (Tb.Pf) és a strukturális modell index (SMI) szignifikánsan nagyobb volt, mint az újonnan képződött csonté. Az újonnan képződött csont zárt pórusainak száma (Po.N(cl)), térfogata (Po.V(cl)), és felszíne (Po.S(cl)) szignifikánsan nagyobb volt, mint a xenograft szemcséinek; a zárt porozitás (Po(cl)) nagyobb volt, de csak határeseti szignifikanciát mutatott.

A trabekulaszámban (Tb.N) megfigyelt eltérés oka lehet az újonnan képződött csont trabekuláris rendszere és a különálló gömb alakú szemcsék halmazának szerkezete közti különbség.

A trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf) a trabekuláris csontszerkezet konnektivitását jellemző inverz index. A teljes csontfelszín relatív konkavítását vagy konvexitását kifejező index. A konkavítás interkonnektivitásra utal (a trabekulák csomópontjaira jellemző), a konvexitás egymástól különálló struktúrákat jellemez. Ezért lehet, hogy az egymással bonyolultan kapcsolódó trabekulák Tb.Pf-a kisebb, mint a mintában elszórt, egymástól különálló csontpótló anyag szemcséké. Az újonnan képződött csont negatív Tb.Pf értékei a csont struktúrájában lévő lefűződött, zárt üregeket jeleznek. Ilyen üregeket kapunk, ha szegmentálással eltávolítjuk a mintából az újonnan képződött csontba beágyazott xenograft szemcséket.

A strukturális modell index (SMI) megmutatja, a háromdimenziós trabekuláris szerkezetben a pálca és tányér alakú struktúrák relatív előfordulási gyakoriságát. A tökéletes tányér SMI-e 0, a hengeré 3, a gömbé 4. Ennek megfelelően egy tányér alakú üreg SMI-je 0, henger alakú üregé -3, gömb alakú üregé -4. A csontpótló anyag szemcséi megközelítőleg gömb, az újonnan képződött csont trabekulái tányér, pálca alakúak ez magyarázhatja az előbbieket nagyobb SMI értékét.

Az újonnan képződött csont zárt pórusainak száma (Po.N(cl)), térfogata (Po.V(cl)), és felszíne (Po.S(cl)) szignifikánsan nagyobb volt, mint a xenograft szemcséinek; a zárt

porozitás (Po(1)) nagyobb volt, de csak határeseti szignifikanciát mutatott. Zárt pórusok önmagában a csontpótló anyagban és a csontban is ritkán fordulnak elő. Ha azonban szegmentálással eltávolítjuk a csontpótló anyag szemcséket a mintából az újonnan képződött csontban üregek látszanak azok a helyek, ahol a csont teljesen körülötte a szemcséket. Ez magyarázhatja az újonnan képződött csont nagyobb zárt porozitási értékeit.

Számos morfológiai paraméter szignifikáns különbséget mutatott a csontpótló anyag szemcséi és az újonnan képződött csont között; sikerült tehát alátámasztani az első hipotézisünket.

2. hipotézis: A csontpótló területek microarchitecturája eltér a nem csontpótló területek microarchitecturájától.

Hogy a második hipotézist megvizsgálhassuk, összehasonlítottuk az I. csoport prezervált alveolusaiból, a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeiből és a III. csoport lebennyel zárt alveolusaiból származó minták micromorphometriás paramétereinek értékeit.

3. hipotézis: A csontpótló területeken a csontpótló anyag szemcséi közt kialakult újonnan képződött csont microarchitecturája eltér a nem csontpótló területek microarchitecturájától.

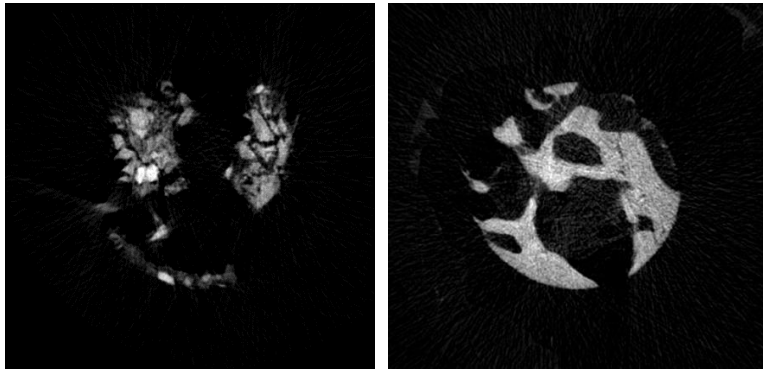
Hogy harmadik hipotézist megvizsgálhassuk összehasonlítottuk az I. csoport prezervált alveolusainak mintájából szegmentálással elkülönített újonnan képződött csont, a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeiből és a III. csoport lebennyel zárt alveolusaiból származó minták micromorphometriás paramétereinek értékeit. A 2. és 3. hipotézisünket együtt diszkutáljuk, mert így jobban értelmezhetőek a különböző trabekuláris állományok szerkezeti eltérései.

Eredményeink szerint a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak szignifikánsan nagyobb volt a Csonttérfogataránya (BV/TV), mint az I. csoport prezervált alveolusainak csontpótló területének, az I. csoport prezervált alveolusainak újonnan képződött csontjának és a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeinek a Csonttérfogataránya. Bár a prezervált alveolusok csontpótló területének és az újonnan

képződött csontnak a Csonttérfogatarányának átlaga nagyobb volt, mint a természetesen gyógyuló extractiós sebeké, ezek között nem találtunk szignifikáns különbséget.

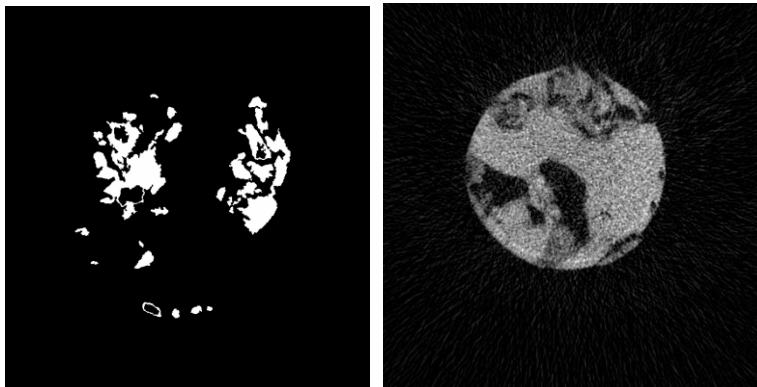
Eredményeink talán azzal magyarázhatóak, hogy a nagyobb sebzéssel jobban aktiváljuk a szervezet sebgyógyulási mechanizmusait, melyet angol szakkifejezéssel „regional acceleratory phenomenon”-nak (RAP) nevezünk. A RAP hatására a csontsebekben térben kevésbé orientált, alacsony érettségű, jól mineralizált trabekuláris csont alakul ki, melynek struktúrája később az erőhatások irányának megfelelően orientálódik a remodelling során. Az ilyen csontot jellemezheti a természetesen gyógyuló extractiós sebekhez képest magas BV/TV érték, a sűrűn elhelyezkedő, vastag trabekulák (magas Trabekulaszám (Tb.N) és alacsony Trabekulavastagság (Tb.Th)) kis Trabekulák közti távolság (Tb.Sp). Ezt a hatást némiképp ellensúlyozhatja a csontpótló anyag szemcséinek jelenléte azzal, hogy egy scaffoldot ad a csontnövekedésnek irányítva, befolyásolva azt.^{285, 286} A 10. kép jól szemlélteti az I csoport csontpótló területeit, az I. csoport mintáiban található újonnan képződött csontnak, a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeinek és a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak csontjának strukturális különbségeit.

10. ábra



A.

C.



B.

D.

A 10/A. ábrán I. csoport csontpótolt területének jellemző microCT képe a csontpótló anyag szemcsésével és újonnan képződött csonttal.

A 10/B. ábrán az I. csoport csontpótolt területének újonnan képződött csontra szegmentált jellemző microCT képe vékony, bonyolult struktúrájú, a csontpótló anyag szemcséit körülövező trabekulákkal.

A 10/C. ábrán a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeinek jellemző microCT képe vastag, ritkásabban elhelyezkedő trabekulákkal.

A 10/D. ábrán a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak jellemző microCT képe vastag, sűrűn elhelyezkedő trabekulákkal.

Az I. csoport újonnan képződött csontjának Specifikus csontfelszíne (BS/BV) szignifikánsan nagyobb volt, mint a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeinek és a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak BS/BV-e. Az utóbbi két csoport közt nem találtunk szignifikáns összefüggést. Akkor sem találtunk szignifikáns

különbséget, ha az I. csoport csontpótló területét egészében hasonlítottuk össze a kontrollcsoportokkal. Ebből arra következtethetünk, hogy a csontpótló területen bonyolultabb az újonnan képződött csont szerkezete, mint a kontrollcsoportok natív mintáiban, ugyanis a képződő csont trabekuláinak körül kell nőniük a csontpótló anyag szemcséit.

A III. csoport lebennyel zárt alveolusainak a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeiánél szignifikánsan nagyobb Csonttérfogataránya (BV/TV), de szignifikáns különbséget nem mutató Specifikus csontfelszíne (BS/BV) hasonló komplexitású natív csontszerkezetre utal.

A III. csoport lebennyel zárt alveolusainak Csontfelszín denzitása (BS/TV) szignifikánsan nagyobb, mint az I. csoport csontpótló területeinek és a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeiánél BS/TV-a. Ha csak az I csoport újonnan képződött csontját nézzük, annak BS/TV-a nem különbözik szignifikánsan a kontrollcsoportokétól. Elmondható tehát, hogy a csontpótló anyag szemcséi inkább a újonnan képződött csont elöl foglalják a helyet, mint a velőűrok elöl.

Az Interszekciós felület (i.S) a VOI határfelületének azon része, mely szolid struktúrákkal képez metszést. Mielőtt a micromorphológiai paramétereket kiszámoltatnánk a szoftverrel a mintákon belül meghatározzuk a vizsgált területet; mintegy körbevágjuk azt. Az i.S megmutatja, hogy az így kapott külső határfelületnek mekkora részét metszik szolid struktúrák, esetünkben csonttrabekulák, vagy csontpótló anyag szemcséi. Az a felületrész magasabb lesz, ha egy rendezetlen struktúrájú, vastag, sűrű trabekulákkal rendelkező mintán vizsgáljuk, mintha gracilis, orientált ritkásabban elhelyezkedő trabekulákkal rendelkező mintával hasonlítjuk össze. Ezzel a megfigyelésünkkel korrelál, hogy a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak i.S-e szignifikánsan nagyobb, mint az I. csoport csontpótló területének, az I. csoport újonnan képződött csontjának, és a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeiánél i.S-e.

Eredményeink szerint a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak Trabekulaszáma (Tb.N) szignifikánsan nagyobb, Trabekulák közti távolsága (Tb.Sp) szignifikánsan kisebb, mint a természetesen gyógyuló extractiós sebeiánél. A Trabekulavastagságban (Tb.Th) nem találtunk a két kontrollcsoport közt szignifikáns különbséget. Tehát a lebennyel zárt

alveolusok trabekulái sűrűbben helyezkednek el, mint a természetesen gyógyuló extractiós seb trabekulái.

Eredményeink azt mutatják, hogy a III. csoport lebennyel zárt alveolusainak Trabekulaszáma (Tb.N) szignifikánsan nagyobb, mint az I. csoport prezervált alveolusaié; Trabekulavastagságuk (Tb.Th) közt nincs szignifikáns különbség. Ha csak az I. csoport újonnan képződött csont Tb.N-át hasonlítjuk össze a III. csoport lebennyel zárt alveolusaival már nem találunk szignifikáns különbséget. Az újonnan képződött csont Tb.Th-a viszont szignifikánsan kisebb mind a természetesen gyógyuló extractiós sebek, mind a lebennyel zárt alveolusok Tb.Th-ánál. A csontpótló terület újonnan képződött csontja tehát vékonyabb és sűrűbb trabekuláival igyekszik hasznosítani a csontpótló anyag által szabadon hagyott területet a velőőrökkel versengve.

A III. csoport lebennyel zárt alveolusainak Trabekuláris csont mintázati faktora (Tb.Pf) szignifikánsan kisebb, mint az I. csoport csontpótló területének és a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeié Tb.Pf-a. Az újonnan képződött csont Euler száma (Eu.N) szignifikánsan negatívabb és Konnektivitása (Conn.) szignifikánsan nagyobb, mint a természetesen gyógyuló extractiós sebeké. Ez a csontpótló területeken újonnan képződött csont trabekuláinak nagyobb konnektivitására bonyolultabb struktúrájára utal.

Az I. csoport újonnan képződött csontjának szignifikánsan nagyobb a Zárt porozitási aránya (Po(cl)), mint a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeié és a III. csoport lebennyel zárt alveolusaié, melyet az okozhat, hogy a teljesen a csontba encapsulálódott csontpótló anyag szemcsék a csont és csontpótló anyag közti szegmentálást követően zárt pórusokként jelennek meg.

A III. csoport lebennyel zárt alveolusainak kisebb a Nyitott porozitási aránya (Po(op)), mint az I. csoport újonnan képződött csontjának, illetve a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeié, melyet annak tömörebb trabekuláris szerkezete okozhat. Ez jól korrelál a trabekulákat jellemző paraméterek megbeszélésekor bemutatott következtetésekkel.

A III. csoport lebennyel zárt alveolusainak kisebb a Po(cl)-a, mint az I. csoport újonnan képződött csontjáé és kisebb a Po(op)-a, mint a II. csoport természetesen gyógyuló

extractiós sebeié, így nem meglepő, hogy Teljes porozitási aránya ($Po(tot)$) szignifikánsan kisebb az I. csoport újonnan képződött csontjának és a II. csoport természetesen gyógyuló extractiós sebeinek $Po(tot)$ -ánál.

Az eredményeink alapján sikerül igazolni a 2. hipotézisünket. A prezervált alveolusok microarchitecturája Csonttérfogatarányában, Interszekciós felületében, Csontfelszín denzitásában, Trabekulaszámában és Trabekuláris csont mintázati faktorában elsősorban a lebennyel zárt alveolusokéhoz képest mutatott eltéréseket. A csontpótoló alveolusok csontjának microarchitecturája eltér a lebennyel zárt alveolusokétól és inkább az ideálisnak tekinthető természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusokéhoz hasonlított. A kvalitatív microCT eredmények megerősítik, hogy a xenograft vezeti a csontképződést, tehát a csontpótló anyag oszteokonduktív.

Az eredményeink alapján sikerült igazolni a 3. hipotézisünket, ugyanis a csontpótoló területen található újonnan képződött csont általános morphometriai paraméterei (Csonttérfogat arány, Interszekciós felület, Specifikus csontfelszín, Csontfelszín denzitás), direkt számolt trabekuláris mutatói (Trabekulaszám, Trabekulavastagság és Trabekulák közti távolság) porozitási értékei (Nyitott, Zárt és Teljes porozitási arány) és konnektivitási értékei (Konnektivitás és Euler-szám) eltérnek a természetesen gyógyuló extractiós sebek és a lebennyel zárt alveolusok csontszerkezetétől. Ez a csontpótló anyag szemcséinek gyógyulást befolyásoló hatásának tudható be.

A vizsgálat eredményeiből következtethetünk arra, hogy a fogeltávolítást követően a csontdefektus morfológiája (tehát a buccális fal megléte vagy hiánya) illetve a lebennyel történő zárás, vagy másodlagos gyógyulás választása hatással van a gyógyuló csont microarchitecturájára. Szignifikáns különbséget találtunk ugyanis a természetesen gyógyuló extractiós sebek és a lebennyel zárt alveolusok Csonttérfogataránya, Interszekciós felülete, Csontfelszín denzitása, Trabekulák közti távolsága, Trabekulaszáma, Nyitott és Teljes porozitási aránya és Konnektivitása között.

6. Következtetések

6.1. Következtetések a szövettani és microCT vizsgálatunk kvalitatív eredményeiből

1. A sertés eredetű xenograft a csontpótolt területen gyulladásszerű és idegtest reakció nélkül integrálódott.
2. Az esetek 2/3-ában a csontpótló anyag szemcséi csontosan integrálódtak a csontpótolt területen, az esetek 1/3-ában (12 esetből) azonban az integráció csak kötőszövetesen következett be.
3. A csontpótló anyag a prezervált alveolusok apikális és centrális részein csontosan, míg a prezervált alveolusok koronális részein kötőszövetesen integrálódott az augmentált területen.

6.2. Következtetések a microCT vizsgálatunk kvantitatív eredményeiből

4. Számos morfológiai paraméter (Trabekulaszám (Tb.N), Trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf), Strukturális modell index (SMI), A zárt pórusok száma (PoN(cl)), A zárt pórusok térfogata (PoV(cl)), A zárt pórusok felülete (PoS(cl))) szignifikáns különbséget mutatott a csontpótolt területen lévő csontpótló anyag szemcséi és az újonnan képződött csont között; tehát a prezervált alveolusban a csontpótló anyag szemcséinek microarchitecturája eltér az újonnan képződött csontétól. Ez az eredmény természetesnek tekinthető és a két anyag eltérő megjelenéséből adódik, fontos azonban abból a célból, hogy megmutassuk a két anyag szegmentálható egymástól a microCT képeken.
5. Számos morfológiai paraméter (Csonttér fogat arány (BV/TV), Interszekciós felület (i.S), Csontfelszín denzitás (BS/TV), Trabekulaszám (Tb.N), Trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf)) szignifikáns különbséget mutatott a prezervált alveolusok és a kontrollcsoportok biopsziás mintái között; tehát a csontpótolt területek microarchitecturája eltér a nem csontpótolt területekétől; a prezervált alveolusok microarchitecturája a lebennyel zárt alveolusokéhoz képest mutatott eltéréseket. Tehát a negatív kontroll csoport alveolusaiban nem jött létre igazi

„remodelling”. A kvalitatív microCT eredmények megerősítik, hogy a xenograft vezeteti a csontképződést, tehát a csontpótló anyag oszteokonduktív.

6.

- a. Számos morfológiai paraméter szignifikáns különbséget mutatott a prezervált alveolusok újonnan képződött csontja és a kontrollcsoportok biopsziás mintái között. Tehát a csontpótló területeken a csontpótló anyag szemcséi közt kialakult újonnan képződött csont microarchitecturája eltér a nem csontpótló területekétől; a csontpótló területen található újonnan képződött csont microarchitecturája több paraméterben is eltér mind a természetesen gyógyuló extractiós sebek (Specifikus csontfelszín (BS/BV), Trabekulavastagság (Tb.Th), Zárt porozitási arány (Po(cl)), Euler-szám (EuN), Konnektivitás (Conn)), mind a lebennyel zárt alveolusok csontszerkezetétől (Csonttér fogat arány (BV/TV), Interszekciós felület (i.S), Specifikus csontfelszín (BS/BV), Trabekulavastagság (Tb.Th), Zárt porozitási arány (Po(cl), Nyitott porozitási arány (Po(op)), Teljes porozitási arány (Po(tot))). A különbségek a csontpótló anyag szemcséinek gyógyulást befolyásoló hatásának tudható be. Felvetődik a kérdés, vajon idővel megszűnnek-e a microarchitecturális különbségek a két csontstruktúra közt?
- b. Számos morfológiai paraméter (Csonttér fogat arány (BV/TV), Interszekciós felület (i.S), Csontfelszín denzitás (BS/TV), Trabekulák közti távolság (Tb.Sp), Trabekulaszám (Tb.N), Nyitott porozitási arány (Po(op), Teljes porozitási arány (Po(tot), Konnektivitás (Conn)) szignifikáns különbséget mutatott a pozitív kontrollnak szánt természetesen gyógyuló, négy csontos falú extractiós sebek és a negatív kontrollnak szánt lebennyel zárt, három csontos falú alveolusok biopsziás mintái között. Ebből tehát arra következtethetünk, hogy a fogeltávolítást követően a csontdefektus morfológiája (tehát a buccális fal megléte vagy hiánya) illetve a lebennyel történő zárás, vagy másodlagos gyógyulás választása hatással van a gyógyuló csont microarchitecturájára. Tehát akkor megy végbe valódi „remodelling” 6 hónapos gyógyulást követően, ha a négy csontos fal megtartott a fogeltávolítást követően.

6.3. Új eredmények

1. Az esetek 2/3-ában a sertés eredetű xenograft szemcséi csontosan integrálódtak a csontpótlott területen, az esetek 1/3-ában (12 esetből) azonban az integráció csak kötőszövetesen következett be. Amennyiben háromfalú alveolusok prezervációját végezzük a sertés eredetű xenograft és kollagénmembrán kombinációjával az esetek egy részében a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen integrálódnak a prezervált alveolusban.
2. Amennyiben háromfalú alveolusok prezervációját végezzük a sertés eredetű xenograft és kollagénmembrán kombinációjával a sertés eredetű xenograft a prezervált alveolusok apikális és centralis részein csontosan, míg a prezervált alveolusok koronális részein kötőszövetesen integrálódik az augmentált területen.
3. A csontpótlott alveolusok csontjának microarchitecturája eltér a lebennyel zárt alveolusokétól és inkább a természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusokéhoz hasonlított. A kvalitatív microCT eredmények megerősítik, hogy a xenograft vezeti a csontképződést, tehát a csontpótló anyag oszteokonduktív.
4. Az azonnali irányított csontregenerációval prezervált alveolusok újonnan képződött csontjának microarchitecturája eltér a lebennyképzés nélkül természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusokétól és a lebennyel per primam zárt háromfalú alveolusokétól, mely a csontpótló anyag szemcséinek gyógyulást befolyásoló hatásának tudható be.
5. A lebennyképzés nélkül természetes úton gyógyuló négyfalú alveolusok csontjának microarchitecturája eltér a lebennyel per primam zárt háromfalú alveolusokétól. Tehát a fogeltávolítást követően a csontdefektus morfológiája (tehát a buccális fal megléte vagy hiánya) illetve a lebennyel történő zárás, vagy másodlagos gyógyulás választása hatással van a gyógyuló csont microarchitecturájára.

7. Összefoglalás

Vizsgálatunkban sikeresen alkalmaztuk a sertés eredetű csontpótló anyagot és kollagénmembránt alveolus prezervációban, háromfalú csontdefektusok esetén, abból a célból, hogy implantációt megelőzően csökkentjük a fogmedernyúlvány atrophiját. 6 hónapos gyógyulási időt követően az implantáció során csontbiopsziás mintákat gyűjtöttünk a csontpótló területekről. Ezeket szövettani és microCT vizsgálattal hasonlítottunk össze natív csontból gyűjtött csontbiopsziás mintákkal. Pozitív kontrollként természetesen gyógyuló, négyfalú extractiós sebektől, negatív kontrollként lebennyel zárt, háromfalú alveolusokból származó csontbiopsziás mintákat használtunk. A szövettani és microCT vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az esetek 2/3-ában a csontpótló anyag szemcséi csontosan integrálódtak a prezervált alveolusokban, az esetek 1/3-ában (12 esetből) a csontpótló anyag szemcséi kötőszövetesen encapsulálódtak a csontpótló területen gyulladás vagy idegentest reakció jelei nélkül. A prezervált alveolusok koronális részében a csontpótló anyag szemcséit kötőszövet, míg az alveolusok centrális és apikális részében újonnan képződött csont vette körül. A vizsgálati csoportok csontbiopsziás mintáinak micromorphometriás adatainak összehasonlítása során arra a következtetésre jutottunk, hogy a csontpótló anyagok, fillerek használata alveolus prezervációban befolyásolja a csont microarchitecturáját. Az alveolus prezerváció a sertés eredetű xenograft és kollagénmembrán kombinációjával sikeresen megakadályozta a fogmedernyúlvány fogeltávolítás következtében bekövetkező dimenziócsökkenését; 6 hónapos gyógyulási időt követően minden csontpótló alveolusban elegendő csontkínálat állt rendelkezésünkre implantátumok beültetése céljából.

Summary

In our study, we successfully utilised socket preservation with the combination of a porcine xenograft and collagen membrane to maintain the bone volume of three wall bone defects prior to implantation. Bone core biopsies of the augmented areas were harvested after 6 months at the time of implantation and were compared to biopsies of native bone by histological and microCT analysis. Bone core biopsy samples of four wall extraction sites left to heal the natural way were used as positive control and biopsy samples of three wall defects covered with full thickness flaps were used as negative control. Data from the histological and microCT analysis concluded that in the 2/3 of the cases, the particles of the porcine xenografts were surrounded by newly formed bone trabecules and marrow spaces. However, in 1/3 of the cases (12 cases) the particles of the porcine xenografts were encapsulated in connective tissue without any signs of inflammation or foreign body reaction. In the apical and central parts of the augmented sites the particles of the xenograft were surrounded by newly formed bone, however in the coronal part of the grafted socket, the particles of the xenograft were surrounded by fibrous tissue. Comparing the microarchitecture of the grafted sockets of the test group and the native bone of the control groups, we concluded that the particles of the xenograft interfere with bone healing in the augmented sites. However, socket preservation using a combination of porcine xenograft and collagen membrane successfully maintained the vertical and horizontal dimensions of the ridge. After a 6-month healing period, the bone volume was sufficient for implant placement in all sites.

8. Irodalomjegyzék

1. Székely A. A fogágy (parodontium) szerkezete és kialakulása. In: Erzsébet F (szerk.), Maxillofaciális anatómia. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014: 79-96.
2. Araujo MG, Lindhe J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. J Clin Periodontol, 32: 212-218.
3. Lindhe J, Karring T, Araujo M. Anatomy of the Periodontium. In: Lindhe J, Karring T, Lang N P (szerk.), Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2003: 3-49.
4. Araujo MG, Lindhe J. (2009) Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: an experimental study in the dog. Clin Oral Implants Res, 20: 545-549.
5. Lindhe J, Cecchinato D, Bressan EA, Toia M, Araujo MG, Liljenberg B. (2012) The alveolar process of the edentulous maxilla in periodontitis and non-periodontitis subjects. Clin Oral Implants Res, 23: 5-11.
6. Misawa M, Lindhe J, Araujo MG. (2016) The alveolar process following single-tooth extraction: a study of maxillary incisor and premolar sites in man. Clin Oral Implants Res, 27: 884-889.
7. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. (2008) Modeling and remodeling of human extraction sockets. J Clin Periodontol, 35: 630-639.
8. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. (2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol, 30: 809-818.
9. Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. (2005) Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. J Clin Periodontol, 32: 645-652.
10. Terheyden H, Cordaro L. Healing of Autologous Block Bone Grafts. In: Chen S, Buser D, Wismeijer D (szerk.), ITI Treatment Guide, Ridge Augmentation Procedures in Implant Patients, A Staged Approach. Quintessence Publishing Co, Berlin, 2014: 35-37.

11. Shapiro F. (2008) Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater*, 15: 53-76.
12. Lang NP, Araujo M, Karring T. Alveolar Bone Formation. In: Lindhe J, Karring T, Lang N P (szerk.), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2004: 866-898.
13. Nauta A, Gurtner G, Longaker MT. (2011) Wound healing and regenerative strategies. *Oral Dis*, 17: 541-549.
14. Simpson HE. (1960) Experimental investigation into the healing of extraction wounds in macacus rhesus monkeys. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv*, 18: 391-399.
15. Kuboki Y, Hashimoto F, Ishibashi K. (1988) Time-dependent changes of collagen crosslinks in the socket after tooth extraction in rabbits. *J Dent Res*, 67: 944-948.
16. Lin WL, McCulloch CA, Cho MI. (1994) Differentiation of periodontal ligament fibroblasts into osteoblasts during socket healing after tooth extraction in the rat. *Anat Rec*, 240: 492-506.
17. Amler MH. (1969) The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 27: 309-318.
18. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. (2003) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23: 313-323.
19. Atwood DA. (2001) Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. 1962. *J Prosthet Dent*, 86: 119-125.
20. Johnson K. (1969) A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following tooth extraction. *Aust Dent J*, 14: 241-244.
21. Tallgren A. (1972) The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent*, 27: 120-132.

22. Ulm C, Solar P, Blahout R, Matejka M, Gruber H. (1992) Reduction of the compact and cancellous bone substances of the edentulous mandible caused by resorption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 74: 131-136.
23. Alkan EA, Parlar A, Yildirim B, Senguven B. (2013) Histological comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using enamel matrix derivatives versus Bio-Oss Collagen: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42: 1522-1528.
24. Pietrokovski J, Massler M. (1967) Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *J Prosthet Dent*, 17: 21-27.
25. Chappuis V, Araujo MG, Buser D. (2017) Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontol 2000*, 73: 73-83.
26. Moghaddas H, Stahl SS. (1980) Alveolar bone remodeling following osseous surgery. A clinical study. *J Periodontol*, 51: 376-381.
27. Wood DL, Hoag PM, Donnenfeld OW, Rosenfeld LD. (1972) Alveolar crest reduction following full and partial thickness flaps. *J Periodontol*, 43: 141-144.
28. Staffileno H, Levy S, Gargiulo A. (1966) Histologic study of cellular mobilization and repair following a periosteal retention operation via split thickness mucogingival flap surgery. *J Periodontol*, 37: 117-131.
29. Darby I, Chen ST, Buser D. (2009) Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24 Suppl: 260-271.
30. Engler-Hamm D, Cheung WS, Yen A, Stark PC, Griffin T. (2011) Ridge preservation using a composite bone graft and a bioabsorbable membrane with and without primary wound closure: a comparative clinical trial. *J Periodontol*, 82: 377-387.
31. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. (2004) Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol*, 31: 820-828.
32. Paolantonio M, Dolci M, Scarano A, d'Archivio D, di Placido G, Tumini V, Piattelli A. (2001) Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. *J Periodontol*, 72: 1560-1571.

33. Covani U, Cornelini R, Barone A. (2003) Bucco-lingual bone remodeling around implants placed into immediate extraction sockets: a case series. *J Periodontol*, 74: 268-273.
34. Fiorellini JP, Engebretson SP, Donath K, Weber HP. (1998) Guided bone regeneration utilizing expanded polytetrafluoroethylene membranes in combination with submerged and nonsubmerged dental implants in beagle dogs. *J Periodontol*, 69: 528-535.
35. Chen S, Buser D. Implants in Post-Extraction Sites - A Literature Update. In: Buser D, Wismeijer D, Belser U (szerk.), *ITI Treatment Guide Volume 3 Implants in Post-Extraction Sites*. Quintessence Publishing Co Ltd, Berlin, 2008: 9-16.
36. Qahash M, Susin C, Polimeni G, Hall J, Wikesjo UM. (2008) Bone healing dynamics at buccal peri-implant sites. *Clin Oral Implants Res*, 19: 166-172.
37. Braut V, Bornstein MM, Belser U, Buser D. (2011) Thickness of the anterior maxillary facial bone wall-a retrospective radiographic study using cone beam computed tomography. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 31: 125-131.
38. Januario AL, Duarte WR, Barriviera M, Mesti JC, Araujo MG, Lindhe J. (2011) Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clin Oral Implants Res*, 22: 1168-1171.
39. Chappuis V, Engel O, Reyes M, Shahim K, Nolte LP, Buser D. (2013) Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. *J Dent Res*, 92: 195s-201s.
40. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, Scheetz JP. (2003) Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J Periodontol*, 74: 990-999.
41. Vervaeke S, Dierens M, Besseler J, De Bruyn H. (2014) The influence of initial soft tissue thickness on peri-implant bone remodeling. *Clin Implant Dent Relat Res*, 16: 238-247.

42. Evans CD, Chen ST. (2008) Esthetic outcomes of immediate implant placements. *Clin Oral Implants Res*, 19: 73-80.
43. Fu JH, Yeh CY, Chan HL, Tatarakis N, Leong DJ, Wang HL. (2010) Tissue biotype and its relation to the underlying bone morphology. *J Periodontol*, 81: 569-574.
44. Sharma S, Thakur SL, Joshi SK, Kulkarni SS. (2014) Measurement of gingival thickness using digital vernier caliper and ultrasonographic method: a comparative study. *J Investig Clin Dent*, 5: 138-143.
45. Muller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. (2000) Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *J Clin Periodontol*, 27: 621-626.
46. Zweers J, Thomas RZ, Slot DE, Weisgold AS, Van der Weijden FG. (2014) Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 41: 958-971.
47. Frost NA, Mealey BL, Jones AA, Huynh-Ba G. (2015) Periodontal Biotype: Gingival Thickness as It Relates to Probe Visibility and Buccal Plate Thickness. *J Periodontol*, 86: 1141-1149.
48. Thoma DS, Muhlemann S, Jung RE. (2014) Critical soft-tissue dimensions with dental implants and treatment concepts. *Periodontol 2000*, 66: 106-118.
49. Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RH. (2013) Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair Regen*, 21: 648-660.
50. Chappuis V, Engel O, Shahim K, Reyes M, Katsaros C, Buser D. (2015) Soft Tissue Alterations in Esthetic Postextraction Sites: A 3-Dimensional Analysis. *J Dent Res*, 94: 187s-193s.
51. Kirkland G, Greenwell H, Drisko C, Wittwer JW, Yancey J, Rebitski G. (2000) Hard tissue ridge augmentation using a resorbable membrane and a particulate graft without complete flap closure. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20: 382-389.

52. Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Calvo Guirado JL, Covani U. (2008) Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. *J Periodontol*, 79: 1370-1377.
53. Barone A, Orlando B, Cingano L, Marconcini S, Derchi G, Covani U. (2012) A randomized clinical trial to evaluate and compare implants placed in augmented versus non-augmented extraction sockets: 3-year results. *J Periodontol*, 83: 836-846.
54. Baldini N, De Sanctis M, Ferrari M. (2011) Deproteinized bovine bone in periodontal and implant surgery. *Dent Mater*, 27: 61-70.
55. Carl E Misch JBS. Tooth Extraction, Socket Grafting, and Barrier Membrane bone regeneration. In: Misch CE ed, *Contemporary Implant Dentistry* 3rd edition. St.Louis, Missouri, Mosby, 2008; 870-904
56. Horvath A, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG, Donos N. (2013) Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clin Oral Investig*, 17: 341-363.
57. Barone A, Ricci M, Tonelli P, Santini S, Covani U. (2013) Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. *Clin Oral Implants Res*, 24: 1231-1237.
58. Artzi Z, Tal H, Dayan D. (2000) Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol*, 71: 1015-1023.
59. Artzi Z, Tal H, Dayan D. (2001) Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets: 2. Histochemical observations at 9 months. *J Periodontol*, 72: 152-159.
60. Cardaropoli D, Cardaropoli G. (2008) Preservation of the postextraction alveolar ridge: a clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 28: 469-477.
61. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M. (1998) Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol*, 69: 1044-1049.

62. Becker W, Becker BE, Caffesse R. (1994) A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol*, 65: 1128-1133.
63. Becker W, Urist M, Becker BE, Jackson W, Parry DA, Bartold M, Vincenzzi G, De Georges D, Niederwanger M. (1996) Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *J Periodontol*, 67: 1025-1033.
64. Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. (2003) Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 14: 651-658.
65. Rothamel D, Schwarz F, Herten M, Engelhardt E, Donath K, Kuehn P, Becker J. (2008) Dimensional ridge alterations following socket preservation using a nanocrystalline hydroxyapatite paste: a histomorphometrical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37: 741-747.
66. Checchi V, Savarino L, Montevocchi M, Felice P, Checchi L. (2011) Clinical-radiographic and histological evaluation of two hydroxyapatites in human extraction sockets: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40: 526-532.
67. Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. (2002) Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol*, 73: 94-102.
68. Feuille F, Knapp CI, Brunsvold MA, Mellonig JT. (2003) Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects. Part 1: Mineralized freeze-dried bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 23: 29-35.
69. Hammerle CH, Araujo MG, Simion M. (2012) Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res*, 23 Suppl 5: 80-82.
70. Williams DF. *Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials*, Chester, England, March 3-5, 1986. Elsevier, Amsterdam, 1987: 12-24.

71. Williams DF Black J, Doherty PJ. Second consensus conference on definitions in biomaterials. In: Doherty PJ (szerk.), *Biomaterial-Tissue Interfaces Advances in Biomaterials*. Elsevier, Amsterdam, 1992: 525.
72. Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M. (2014) Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. *J Am Coll Nutr*, 33: 186-191.
73. Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. (2006) Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35: 708-713.
74. Block MS, Kent JN. (1997) Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg*, 55: 1281-1286.
75. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, Heiland M, Wolff KD, Smeets R. (2012) Current trends and future perspectives of bone substitute materials - from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg*, 40: 706-718.
76. Blokhuis TJ, Termaat MF, den Boer FC, Patka P, Bakker FC, Haarman HJ. (2000) Properties of calcium phosphate ceramics in relation to their in vivo behavior. *J Trauma*, 48: 179-186.
77. De Aza PN, Guitian F, De Aza S. (1997) Bioeutectic: a new ceramic material for human bone replacement. *Biomaterials*, 18: 1285-1291.
78. Kao ST, Scott DD. (2007) A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 19: 513-521.
79. Urist MR. (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science*, 150: 893-899.
80. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, Lilly L, Cochran D. (1997) A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17: 124-139.

81. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P. (1997) A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17: 11-25.
82. Fischer J, Kolk A, Wolfart S, Pautke C, Warnke PH, Plank C, Smeets R. (2011) Future of local bone regeneration - Protein versus gene therapy. *J Craniomaxillofac Surg*, 39: 54-64.
83. Terrell TG, Working PK, Chow CP, Green JD. (1993) Pathology of recombinant human transforming growth factor-beta 1 in rats and rabbits. *Int Rev Exp Pathol*, 34 Pt B: 43-67.
84. Habibovic P, de Groot K. (2007) Osteoinductive biomaterials--properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng Regen Med*, 1: 25-32.
85. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. (1994) Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg*, 52: 161-165; discussion 166.
86. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. (1998) Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85: 638-646.
87. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF. (1989) Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol*, 109: 429-440.
88. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. (1986) The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*, 46: 155-169.
89. Rutkowski JL, Thomas JM, Bering CL, Speicher JL, Radio NM, Smith DM, Johnson DA. (2008) Analysis of a rapid, simple, and inexpensive technique used to obtain platelet-rich plasma for use in clinical practice. *J Oral Implantol*, 34: 25-33.
90. Marx RE. (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*, 62: 489-496.

91. Cheah CW, Vaithilingam RD, Siar CH, Swaminathan D, Hornbuckle GC. (2014) Histologic, histomorphometric, and cone-beam computerized tomography analyses of calcium sulfate and platelet-rich plasma in socket preservation: a pilot study. *Implant Dent*, 23: 593-601.
92. Ntounis A, Geurs N, Vassilopoulos P, Reddy M. (2015) Clinical assessment of bone quality of human extraction sockets after conversion with growth factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 30: 196-201.
93. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. (2003) Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*, 14: 213-218.
94. Thor A, Wannfors K, Sennerby L, Rasmusson L. (2005) Reconstruction of the severely resorbed maxilla with autogenous bone, platelet-rich plasma, and implants: 1-year results of a controlled prospective 5-year study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 7: 209-220.
95. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. (2002) Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*, 60: 1176-1181.
96. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA. (2004) Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res*, 15: 187-193.
97. Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, Wiltfang J. (2004) De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials*, 25: 5387-5393.
98. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. (2004) Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33: 56-59.
99. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A. (2005) Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res*, 16: 349-356.

100. Klongnoi B, Rupprecht S, Kessler P, Thorwarth M, Wiltfang J, Schlegel KA. (2006) Influence of platelet-rich plasma on a bioglass and autogenous bone in sinus augmentation. An explorative study. *Clin Oral Implants Res*, 17: 312-320.
101. Plachokova AS, van den Dolder J, Stoelinga PJ, Jansen JA. (2006) The bone regenerative effect of platelet-rich plasma in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Implants Res*, 17: 305-311.
102. Dóri F, Arweiler N, Huszár T, Gera I, Miron RJ, Sculean A. (2013) Five-year results evaluating the effects of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with enamel matrix derivative and natural bone mineral. *J Periodontol*, 84: 1546-1555.
103. Dóri F, Huszár T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. (2007) Effect of platelet-rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *J Clin Periodontol*, 34: 254-261.
104. Dóri F, Huszár T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. (2007) Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 78: 983-990.
105. Dóri F, Huszár T, Nikolidakis D, Tihanyi D, Horváth A, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. (2008) Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with Beta tricalcium phosphate and expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol*, 79: 660-669.
106. Dóri F, Kovács V, Arweiler NB, Huszár T, Gera I, Nikolidakis D, Sculean A. (2009) Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *J Periodontol*, 80: 1599-1605.
107. Dóri F, Nikolidakis D, Huszár T, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. (2008) Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. *J Clin Periodontol*, 35: 44-50.
108. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet

concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: e56-60.

109. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: 299-303.

110. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: e37-44.

111. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: e45-50.

112. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101: e51-55.

113. Gurbuzer B, Pikkoken L, Tunali M, Urhan M, Kucukodaci Z, Ercan F. (2010) Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *J Oral Maxillofac Surg*, 68: 980-989.

114. Agarwal A, Gupta ND, Jain A. (2016) Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trial. *Acta Odontol Scand*, 74: 36-43.

115. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. (2016) Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol*

116. Ehrler DM, Vaccaro AR. (2000) The use of allograft bone in lumbar spine surgery. *Clin Orthop Relat Res*: 38-45.
117. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, Depprich RA, Ommerborn MA, Meyer U, Kubler NR. (2009) A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med*, 5: 12.
118. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, Guerra F, Judas F, Figueiredo H. (2010) Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 92: 409-419.
119. Mizuno M, Kuboki Y. (2001) Osteoblast-related gene expression of bone marrow cells during the osteoblastic differentiation induced by type I collagen. *J Biochem*, 129: 133-138.
120. Ramirez-Fernandez M, Calvo-Guirado JL, Delgado-Ruiz RA, Mate-Sanchez del Val JE, Vicente-Ortega V, Meseguer-Olmos L. (2011) Bone response to hydroxyapatites with open porosity of animal origin (porcine [OsteoBiol mp3] and bovine [Endobon]): a radiological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*, 22: 767-773.
121. Hannink G, Arts JJ. (2011) Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury*, 42 Suppl 2: S22-25.
122. Lacout JL. Calcium phosphate as bioceramics. In: Muster D (szerk.), *Biomaterials Hard Tissue Repair and Replacement*. North-Holland Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1992: 81-95.
123. Kivovics M. (2013) „Osteobiol” és a Magyarországon alkalmazott csontpótló anyagok (irodalmi összefoglalás). *Fogorv Sz*, 106: 33-38.
124. Yamada Y, Ito A, Kojima H, Sakane M, Miyakawa S, Uemura T, LeGeros RZ. (2008) Inhibitory effect of Zn²⁺ in zinc-containing beta-tricalcium phosphate on resorbing activity of mature osteoclasts. *J Biomed Mater Res A*, 84: 344-352.
125. Yamada S, Heymann D, Bouler JM, Daculsi G. (1997) Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate ratios. *Biomaterials*, 18: 1037-1041.

126. Gisep A, Wieling R, Bohner M, Matter S, Schneider E, Rahn B. (2003) Resorption patterns of calcium-phosphate cements in bone. *J Biomed Mater Res A*, 66: 532-540.
127. Szabó G, Suba Z, Hrabak K, Barabas J, Nemeth Z. (2001) Autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2- and 3-dimensional computed tomographic, histologic, and histomorphometric evaluations): preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16: 681-692.
128. Kovács K, Velich N, Huszár T, Fenyves B, Suba Z, Szabó G. (2005) Histomorphometric and densitometric evaluation of the effects of platelet-rich plasma on the remodeling of beta-tricalcium phosphate in beagle dogs. *J Craniofac Surg*, 16: 150-154.
129. Suba Z, Takács D, Matusovits D, Barabás J, Fazekas A, Szabó G. (2006) Maxillary sinus floor grafting with beta-tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone. *Clin Oral Implants Res*, 17: 102-108.
130. Szabó G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabás J, Németh Z, Hrabák K, Suba Z. (2005) A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 20: 371-381.
131. Velich N, Németh Z, Tóth C, Szabó G. (2004) Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *J Craniofac Surg*, 15: 38-41.
132. Brkovic BM, Prasad HS, Rohrer MD, Konandreas G, Agrogiannis G, Antunovic D, Sandor GK. (2012) Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Investig*, 16: 581-590.
133. Kamitakahara M, Ohtsuki C, Miyazaki T. (2008) Review paper: behavior of ceramic biomaterials derived from tricalcium phosphate in physiological condition. *J Biomater Appl*, 23: 197-212.

134. Degidi M, Perrotti V, Piattelli A, Iezzi G. (2013) Eight-year results of site retention of anorganic bovine bone and anorganic bovine matrix. *J Oral Implantol*, 39: 727-732.
135. Detsch R, Mayr H, Ziegler G. (2008) Formation of osteoclast-like cells on HA and TCP ceramics. *Acta Biomater*, 4: 139-148.
136. Lee YM, Shin SY, Kim JY, Kye SB, Ku Y, Rhyu IC. (2006) Bone reaction to bovine hydroxyapatite for maxillary sinus floor augmentation: histologic results in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 26: 471-481.
137. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB, Albrektsson T. (2010) Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. *Clin Oral Implants Res*, 21: 961-970.
138. Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V. (2003) Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res*, 14: 369-372.
139. Schlegel AK. (1996) [Bio-Oss bone replacement material. Long-term results with Bio-Oss bone replacement material]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 106: 141-149.
140. Schlegel AK, Donath K. (1998) BIO-OSS--a resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants*, 8: 201-209.
141. Wallace SS, Froum SJ, Tarnow DP. (1996) Histologic evaluation of a sinus elevation procedure: a clinical report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 16: 46-51.
142. Lu J, Descamps M, Dejou J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, Proust JP. (2002) The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res*, 63: 408-412.
143. Tadic D, Peters F, Epple M. (2002) Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites. *Biomaterials*, 23: 2553-2559.
144. Fulmer MT, Ison IC, Hankermayer CR, Constantz BR, Ross J. (2002) Measurements of the solubilities and dissolution rates of several hydroxyapatites. *Biomaterials*, 23: 751-755.

145. Kokubo T. (1991) Bioactive glass ceramics: properties and applications. *Biomaterials*, 12: 155-163.
146. Neo M, Nakamura T, Ohtsuki C, Kokubo T, Yamamuro T. (1993) Apatite formation on three kinds of bioactive material at an early stage in vivo: a comparative study by transmission electron microscopy. *J Biomed Mater Res*, 27: 999-1006.
147. Tsuruga E, Takita H, Itoh H, Wakisaka Y, Kuboki Y. (1997) Pore size of porous hydroxyapatite as the cell-substratum controls BMP-induced osteogenesis. *J Biochem*, 121: 317-324.
148. Kuboki Y, Jin Q, Kikuchi M, Mamood J, Takita H. (2002) Geometry of artificial ECM: sizes of pores controlling phenotype expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis. *Connect Tissue Res*, 43: 529-534.
149. Karageorgiou V, Kaplan D. (2005) Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, 26: 5474-5491.
150. Boccaccini AR, Blaker JJ. (2005) Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds. *Expert Rev Med Devices*, 2: 303-317.
151. Chesnutt BM, Viano AM, Yuan Y, Yang Y, Guda T, Appleford MR, Ong JL, Haggard WO, Bumgardner JD. (2009) Design and characterization of a novel chitosan/nanocrystalline calcium phosphate composite scaffold for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A*, 88: 491-502.
152. Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF. (2006) Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices*, 3: 49-57.
153. Becker W, Becker BE, Mellonig J, Caffesse RG, Warrer K, Caton JG, Reid T. (1996) A prospective multi-center study evaluating periodontal regeneration for Class II furcation invasions and intrabony defects after treatment with a bioabsorbable barrier membrane: 1-year results. *J Periodontol*, 67: 641-649.
154. Caffesse RG, Smith BA, Castelli WA, Nasjleti CE. (1988) New attachment achieved by guided tissue regeneration in beagle dogs. *J Periodontol*, 59: 589-594.

155. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. (1986) New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol*, 13: 604-616.
156. Karring T, Nyman S, Lindhe J. (1980) Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol*, 7: 96-105.
157. Nyman S, Karring T, Lindhe J, Planten S. (1980) Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol*, 7: 394-401.
158. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. (1982) The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*, 9: 257-265.
159. Karring T LJ, Cortellini P. Regenerative Periodontal Therapy. In: J. L ed, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Oxford UK, Blackwell Munksgaard, 2003
160. Blumenthal NM. (1988) The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol*, 59: 830-836.
161. Blumenthal NM. (1993) A clinical comparison of collagen membranes with e-PTFE membranes in the treatment of human mandibular buccal class II furcation defects. *J Periodontol*, 64: 925-933.
162. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G, Lynch SE, Nevins M. (1998) Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 18: 321-331.
163. Mellonig JT. (2000) Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 20: 19-29.
164. Pitaru S, Tal H, Soldinger M, Grosskopf A, Noff M. (1988) Partial regeneration of periodontal tissues using collagen barriers. Initial observations in the canine. *J Periodontol*, 59: 380-386.

165. Tanner MG, Solt CW, Vuddhakanok S. (1988) An evaluation of new attachment formation using a microfibrillar collagen barrier. *J Periodontol*, 59: 524-530.
166. Wang HL, O'Neal RB, Thomas CL, Shyr Y, MacNeil RL. (1994) Evaluation of an absorbable collagen membrane in treating Class II furcation defects. *J Periodontol*, 65: 1029-1036.
167. Tatakis DN, Promsudthi A, Wikesjo UM. (1999) Devices for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19: 59-73.
168. Hutchens LH, Jr. (1999) The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: case reports. *Compend Contin Educ Dent*, 20: 365-368, 370, 372-364 passim; quiz 378.
169. Lundgren D, Slotte C. (1999) Reconstruction of anatomically complicated periodontal defects using a bioresorbable GTR barrier supported by bone mineral. A 6-month follow-up study of 6 cases. *J Clin Periodontol*, 26: 56-62.
170. Paolantonio M, Scarano A, Di Placido G, Tumini V, D'Archivio D, Piattelli A. (2001) Periodontal healing in humans using anorganic bovine bone and bovine peritoneum-derived collagen membrane: a clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21: 505-515.
171. Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L, Karring T. (2003) Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol*, 30: 486-495.
172. Hammerle CH, Karring T. (1998) Guided bone regeneration at oral implant sites. *Periodontol 2000*, 17: 151-175.
173. Nyman S. (1991) Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 18: 494-498.
174. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. (1990) Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 24: 13-19.

175. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. (1988) Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*, 81: 672-676.
176. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. (1989) Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 4: 19-25.
177. Seibert J, Nyman S. (1990) Localized ridge augmentation in dogs: a pilot study using membranes and hydroxyapatite. *J Periodontol*, 61: 157-165.
178. Becker W, Becker BE, McGuire MK. (1994) Localized ridge augmentation using absorbable pins and e-PTFE barrier membranes: a new surgical technique. Case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 14: 48-61.
179. Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. (1990) Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res*, 1: 22-32.
180. Lang NP, Hammerle CH, Bragger U, Lehmann B, Nyman SR. (1994) Guided tissue regeneration in jawbone defects prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res*, 5: 92-97.
181. Becker W, Becker BE, Handelsman M, Ochsenein C, Albrektsson T. (1991) Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets: a study in dogs. *J Periodontol*, 62: 703-709.
182. Nyman S, Lang NP, Buser D, Bragger U. (1990) Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: a report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 5: 9-14.
183. Wachtel HC, Langford A, Bernimoulin JP, Reichart P. (1991) Guided bone regeneration next to osseointegrated implants in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 6: 127-135.
184. Dahlin C, Andersson L, Linde A. (1991) Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res*, 2: 159-165.

185. Dahlin C, Lekholm U, Becker W, Becker B, Higuchi K, Callens A, van Steenberghe D. (1995) Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 10: 312-318.
186. Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. (1992) Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 7: 233-245.
187. Lang NP, Bragger U, Hammerle CH, Sutter F. (1994) Immediate transmucosal implants using the principle of guided tissue regeneration. I. Rationale, clinical procedures and 30-month results. *Clin Oral Implants Res*, 5: 154-163.
188. Schmid J, Hammerle CH, Olah AJ, Lang NP. (1994) Membrane permeability is unnecessary for guided generation of new bone. An experimental study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*, 5: 125-130.
189. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. (1993) Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg*, 51: 1106-1114.
190. Zellin G, Linde A. (1996) Effects of different osteopromotive membrane porosities on experimental bone neogenesis in rats. *Biomaterials*, 17: 695-702.
191. Gotfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E. (1994) Immediate implant placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 5: 83-91.
192. Kostopoulos L, Karring T. (1994) Augmentation of the rat mandible using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res*, 5: 75-82.
193. Lee SW, Kim SG. (2014) Membranes for the Guided Bone Regeneration. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 36: 239-246.
194. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. (2005) Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res*, 16: 369-378.

195. Nannmark U, Sennerby L. (2008) The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clin Implant Dent Relat Res*, 10: 264-270.
196. Barone A, Borgia V, Covani U, Ricci M, Piattelli A, Iezzi G. (2015) Flap versus flapless procedure for ridge preservation in alveolar extraction sockets: a histological evaluation in a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 26: 806-813.
197. Byrne G. (2012) Socket preservation of implant sites: A critical summary of Ten Heggeler JMAG, Slot DE, Van der Weijden GA. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review (published online ahead of print Nov. 22, 2010). *Clin Oral Implants Res* 2011;22(8):779-788. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02064.x. *J Am Dent Assoc*, 143: 1139-1140.
198. Simon BI, Von Hagen S, Deasy MJ, Faldu M, Resnansky D. (2000) Changes in alveolar bone height and width following ridge augmentation using bone graft and membranes. *J Periodontol*, 71: 1774-1791.
199. Ten Heggeler JM, Slot DE, Van der Weijden GA. (2011) Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 22: 779-788.
200. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. (2012) Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 23 Suppl 5: 22-38.
201. Landsberg CJ. (1997) Socket seal surgery combined with immediate implant placement: a novel approach for single-tooth replacement. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17: 140-149.
202. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler M. (2008) Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. *J Clin Periodontol*, 35: 356-363.
203. Fickl S, Schneider D, Zuhr O, Hinze M, Ender A, Jung RE, Hurzeler MB. (2009) Dimensional changes of the ridge contour after socket preservation and buccal overbuilding: an animal study. *J Clin Periodontol*, 36: 442-448.

204. Blanco J, Nunez V, Aracil L, Munoz F, Ramos I. (2008) Ridge alterations following immediate implant placement in the dog: flap versus flapless surgery. *J Clin Periodontol*, 35: 640-648.
205. Becker W, Clokie C, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. (1998) Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: case reports. *J Periodontol*, 69: 414-421.
206. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. (2003) Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res*, 14: 137-143.
207. Kivovics M, Szabo BT, Nemeth O, Tari N, Dori F, Nagy P, Dobo-Nagy C, Szabo G. (2017) Microarchitectural study of the augmented bone following ridge preservation with a porcine xenograft and a collagen membrane: preliminary report of a prospective clinical, histological, and micro-computed tomography analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 46:250-260.
208. Mardas N, Chadha V, Donos N. (2010) Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 21: 688-698.
209. de Barros RR, Novaes AB, Jr., de Carvalho JP, de Almeida AL. (2016) The effect of a flapless alveolar ridge preservation procedure with or without a xenograft on buccal bone crest remodeling compared by histomorphometric and microcomputed tomographic analysis. *Clin Oral Implants Res*, közlés alatt.
210. Heberer S, Al-Chawaf B, Hildebrand D, Nelson JJ, Nelson K. (2008) Histomorphometric analysis of extraction sockets augmented with Bio-Oss Collagen after a 6-week healing period: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*, 19: 1219-1225.
211. Jung RE, Siegenthaler DW, Hammerle CH. (2004) Postextraction tissue management: a soft tissue punch technique. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 24: 545-553.
212. Oghli AA, Steveling H. (2010) Ridge preservation following tooth extraction: a comparison between atraumatic extraction and socket seal surgery. *Quintessence Int*, 41: 605-609.

213. Landsberg CJ, Bichacho N. (1994) A modified surgical/prosthetic approach for optimal single implant supported crown. Part I--The socket seal surgery. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 6: 11-17.
214. Tal H. (1999) Autogenous masticatory mucosal grafts in extraction socket seal procedures: a comparison between sockets grafted with demineralized freeze-dried bone and deproteinized bovine bone mineral. *Clin Oral Implants Res*, 10: 289-296.
215. Nobuto T, Imai H, Yamaoka A. (1988) Microvascularization of the free gingival autograft. *J Periodontol*, 59: 639-646.
216. Nemcovsky CE, Artzi Z. (1999) Split palatal flap. I. A surgical approach for primary soft tissue healing in ridge augmentation procedures: technique and clinical results. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19: 175-181.
217. Nemcovsky CE, Artzi Z. (1999) Split palatal flap. II. A surgical approach for maxillary implant uncovering in cases with reduced keratinized tissue: technique and clinical results. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 19: 385-393.
218. Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O. (1999) Rotated split palatal flap for soft tissue primary coverage over extraction sites with immediate implant placement. Description of the surgical procedure and clinical results. *J Periodontol*, 70: 926-934.
219. Araujo MG, Liljenberg B, Lindhe J. (2010) Dynamics of Bio-Oss Collagen incorporation in fresh extraction wounds: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 21: 55-64.
220. Park YS, Kim S, Oh SH, Park HJ, Lee S, Kim TI, Lee YK, Heo MS. (2014) Comparison of alveolar ridge preservation methods using three-dimensional micro-computed tomographic analysis and two-dimensional histometric evaluation. *Imaging Sci Dent*, 44: 143-148.
221. Araujo M, Linder E, Wennstrom J, Lindhe J. (2008) The influence of Bio-Oss Collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 28: 123-135.
222. Araujo MG, Lindhe J. (2011) Socket grafting with the use of autologous bone: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 22: 9-13.

223. Brownfield LA, Weltman RL. (2012) Ridge preservation with or without an osteoinductive allograft: a clinical, radiographic, micro-computed tomography, and histologic study evaluating dimensional changes and new bone formation of the alveolar ridge. *J Periodontol*, 83: 581-589.
224. Lee JS, Jung JS, Im GI, Kim BS, Cho KS, Kim CS. (2015) Ridge regeneration of damaged extraction sockets using rhBMP-2: an experimental study in canine. *J Clin Periodontol*, 42: 678-687.
225. Giuliani A, Iezzi G, Mazzoni S, Piattelli A, Perrotti V, Barone A. (2017) Regenerative properties of collagenated porcine bone grafts in human maxilla: demonstrative study of the kinetics by synchrotron radiation microtomography and light microscopy. *Clin Oral Investig, közlés alatt*.
226. Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R. (2013) Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res*, 15: 707-713.
227. Wang HL, Kiyonobu K, Neiva RF. (2004) Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent*, 13: 286-296.
228. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, Orsini M. (1997) A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol*, 68: 563-570.
229. Kutkut A, Andreana S, Kim HL, Monaco E, Jr. (2012) Extraction socket preservation graft before implant placement with calcium sulfate hemihydrate and platelet-rich plasma: a clinical and histomorphometric study in humans. *J Periodontol*, 83: 401-409.
230. Shi B, Zhou Y, Wang YN, Cheng XR. (2007) Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: a pilot study in a canine model. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 22: 656-665.
231. Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K. (2014) Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue Eng Part A*, 20: 874-882.

232. Suttapreyasri S, Leepong N. (2013) Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg*, 24: 1088-1094.
233. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. (2013) Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent*, 22: 295-303.
234. Hammerle CH, Chiantella GC, Karring T, Lang NP. (1998) The effect of a deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration around titanium dental implants. *Clin Oral Implants Res*, 9: 151-162.
235. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hammerle C. (1998) Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. *Clin Oral Implants Res*, 9: 59-64.
236. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR, Parfitt AM. (2013) Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 28: 2-17.
237. Parfitt AM. (1988) Bone histomorphometry: proposed system for standardization of nomenclature, symbols, and units. *Calcif Tissue Int*, 42: 284-286.
238. Parfitt AM. (1988) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of proposed system. *Bone Miner*, 4: 1-5.
239. Parfitt AM. (1988) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units (summary of proposed system). *Bone*, 9: 67-69.
240. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. (1987) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 2: 595-610.
241. Röhlich P. Szövevény. Semmelweis Egyetem Képzéskutató, Oktatástechnológiai és Dokumentációs Központ, Budapest, 2002: 129-142.
242. Singh I. (1978) The architecture of cancellous bone. *J Anat*, 127: 305-310.

243. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. (1989) The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res*, 4: 3-11.
244. Chappard D, Guillaume B, Mallet R, Pascaretti-Grizon F, Basle MF, Libouban H. (2010) Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies. *Micron*, 41: 321-326.
245. Chopra PM, Johnson M, Nagy TR, Lemons JE. (2009) Micro-computed tomographic analysis of bone healing subsequent to graft placement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 88: 611-618.
246. Emam H, Beheiri G, Elsalanty M, Sharawy M. (2011) Microcomputed tomographic and histologic analysis of anorganic bone matrix coupled with cell-binding peptide suspended in sodium hyaluronate carrier after sinus augmentation: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26: 561-570.
247. Huang HL, Chen MY, Hsu JT, Li YF, Chang CH, Chen KT. (2012) Three-dimensional bone structure and bone mineral density evaluations of autogenous bone graft after sinus augmentation: a microcomputed tomography analysis. *Clin Oral Implants Res*, 23: 1098-1103.
248. Kuhl S, Gotz H, Brochhausen C, Jakse N, Filippi A, d'Hoedt B, Kreisler M. (2012) The influence of substitute materials on bone density after maxillary sinus augmentation: a microcomputed tomography study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 27: 1541-1546.
249. Blazsek J, Dobó-Nagy C, Blazsek I, Varga R, Vecsei B, Fejérdy P, Varga G. (2009) Aminobisphosphonate stimulates bone regeneration and enforces consolidation of titanium implant into a new rat caudal vertebrae model. *Pathol Oncol Res*, 15: 567-577.
250. Giuliani A, Manescu A, Larsson E, Tromba G, Luongo G, Piattelli A, Mangano F, Iezzi G, Mangano C. (2014) In vivo regenerative properties of coralline-derived (biocoral) scaffold grafts in human maxillary defects: demonstrative and comparative study with Beta-tricalcium phosphate and biphasic calcium phosphate by synchrotron radiation x-ray microtomography. *Clin Implant Dent Relat Res*, 16: 736-750.

251. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Muller R. (2010) Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*, 25: 1468-1486.
252. Barbier A, Martel C, de Vernejoul MC, Tirode F, Nys M, Mocaer G, Morieux C, Murakami H, Lacheretz F. (1999) The visualization and evaluation of bone architecture in the rat using three-dimensional X-ray microcomputed tomography. *J Bone Miner Metab*, 17: 37-44.
253. Bonnet N, Laroche N, Vico L, Dolleans E, Courteix D, Benhamou CL. (2009) Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different x-ray microcomputed tomographs: a comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. *Med Phys*, 36: 1286-1297.
254. Kapadia RD, Stroup GB, Badger AM, Koller B, Levin JM, Coatney RW, Dodds RA, Liang X, Lark MW, Gowen M. (1998) Applications of micro-CT and MR microscopy to study pre-clinical models of osteoporosis and osteoarthritis. *Technol Health Care*, 6: 361-372.
255. Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jesion G. (1990) Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J Orthop Res*, 8: 833-842.
256. Muller R, Van Campenhout H, Van Damme B, Van Der Perre G, Dequeker J, Hildebrand T, Ruegsegger P. (1998) Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone*, 23: 59-66.
257. Waarsing JH, Day JS, Weinans H. (2004) An improved segmentation method for in vivo microCT imaging. *J Bone Miner Res*, 19: 1640-1650.
258. Chappard D, Retailleau-Gaborit N, Legrand E, Basle MF, Audran M. (2005) Comparison insight bone measurements by histomorphometry and microCT. *J Bone Miner Res*, 20: 1177-1184.

259. Caubet J, Petzold C, Saez-Torres C, Morey M, Iriarte JI, Sanchez J, Torres JJ, Ramis JM, Monjo M. (2011) Sinus graft with safescraper: 5-year results. *J Oral Maxillofac Surg*, 69: 482-490.
260. Chackartchi T, Iezzi G, Goldstein M, Klinger A, Soskolne A, Piattelli A, Shapira L. (2011) Sinus floor augmentation using large (1-2 mm) or small (0.25-1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intra-individual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*, 22: 473-480.
261. de Lange GL, Overman JR, Farre-Guasch E, Korstjens CM, Hartman B, Langenbach GE, Van Duin MA, Klein-Nulend J. (2014) A histomorphometric and micro-computed tomography study of bone regeneration in the maxillary sinus comparing biphasic calcium phosphate and deproteinized cancellous bovine bone in a human split-mouth model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117: 8-22.
262. Giuliani A, Manescu A, Larsson E, Tromba G, Luongo G, Piattelli A, Mangano F, Iezzi G, Mangano C. (2013) In Vivo Regenerative Properties of Coralline-Derived (Biocoral) Scaffold Grafts in Human Maxillary Defects: Demonstrative and Comparative Study with Beta-Tricalcium Phosphate and Biphasic Calcium Phosphate by Synchrotron Radiation X-Ray Microtomography. *Clin Implant Dent Relat Res*
263. Huang HL, Hsu JT, Chen MY, Liu C, Chang CH, Li YF, Chen KT. (2013) Microcomputed tomography analysis of particular autogenous bone graft in sinus augmentation at 5 months: differences on bone mineral density and 3D trabecular structure. *Clin Oral Investig*, 17: 535-542.
264. Kuhl S, Brochhausen C, Gotz H, Filippi A, Payer M, d'Hoedt B, Kreisler M. (2013) The influence of bone substitute materials on the bone volume after maxillary sinus augmentation: a microcomputerized tomography study. *Clin Oral Investig*, 17: 543-551.
265. Kuhl S, Gotz H, Hansen T, Kreisler M, Behneke A, Heil U, Duschner H, d'Hoedt B. (2010) Three-dimensional analysis of bone formation after maxillary sinus augmentation by means of microcomputed tomography: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 25: 930-938.

266. Leblebicioglu B, Salas M, Ort Y, Johnson A, Yildiz VO, Kim DG, Agarwal S, Tatakis DN. (2013) Determinants of alveolar ridge preservation differ by anatomic location. *J Clin Periodontol*, 40: 387-395.
267. Matsuo A, Chiba H, Takahashi H, Toyoda J, Hasegawa O, Hojo S. (2011) Bone quality of mandibles reconstructed with particulate cellular bone and marrow, and platelet-rich plasma. *J Craniomaxillofac Surg*, 39: 628-632.
268. Meleo D, Bedini R, Pecci R, Mangione F, Pacifici L. (2012) Microtomographic and morphometric characterization of a bioceramic bone substitute in dental implantology. *Ann Ist Super Sanita*, 48: 59-64.
269. Park YS, Yi KY, Lee IS, Jung YC. (2005) Correlation between microtomography and histomorphometry for assessment of implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res*, 16: 156-160.
270. Rebaudi A, Maltono AA, Pretto M, Benedicenti S. (2010) Sinus grafting with magnesium-enriched bioceramic granules and autogenous bone: a microcomputed tomographic evaluation of 11 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 30: 53-61.
271. Schulten EA, Prins HJ, Overman JR, Helder MN, ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J. (2013) A novel approach revealing the effect of a collagenous membrane on osteoconduction in maxillary sinus floor elevation with beta-tricalcium phosphate. *Eur Cell Mater*, 25: 215-228.
272. Stiller M, Rack A, Zabler S, Goebbels J, Dalugge O, Jonscher S, Knabe C. (2009) Quantification of bone tissue regeneration employing beta-tricalcium phosphate by three-dimensional non-invasive synchrotron micro-tomography--a comparative examination with histomorphometry. *Bone*, 44: 619-628.
273. Tamimi F, Torres J, Bassett D, Barralet J, Cabarcos EL. (2010) Resorption of monetite granules in alveolar bone defects in human patients. *Biomaterials*, 31: 2762-2769.
274. Verket A, Lyngstadaas SP, Rasmusson L, Haanaes HR, Wallstrom M, Wall G, Wohlfahrt JC. (2013) Maxillary sinus augmentation with porous titanium granules: a

microcomputed tomography and histologic evaluation of human biopsy specimens. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28: 721-728.

275. Caubet J, Ramis JM, Ramos-Murguialday M, Morey MA, Monjo M. (2015) Gene expression and morphometric parameters of human bone biopsies after maxillary sinus floor elevation with autologous bone combined with Bio-Oss(R) or BoneCeramic(R). *Clin Oral Implants Res*, 26: 727-735.

276. Arcuri C, Cecchetti F, Germano F, Motta A, Santacroce C. (2005) Clinical and histological study of a xenogenic bone substitute used as a filler in postextractive alveolus. *Minerva Stomatol*, 54: 351-362.

277. Barone A, Ricci M, Romanos GE, Tonelli P, Alfonsi F, Covani U. (2014) Buccal bone deficiency in fresh extraction sockets: a prospective single cohort study. *Clin Oral Implants Res*

278. Crespi R, Cappare P, Romanos GE, Mariani E, Benasciutti E, Gherlone E. (2011) Corticocancellous porcine bone in the healing of human extraction sockets: combining histomorphometry with osteoblast gene expression profiles in vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26: 866-872.

279. Barone A, Ricci M, Romanos GE, Tonelli P, Alfonsi F, Covani U. (2015) Buccal bone deficiency in fresh extraction sockets: a prospective single cohort study. *Clin Oral Implants Res*, 26: 823-830.

280. Gundersen HJ, Boyce RW, Nyengaard JR, Odgaard A. (1993) The Conneulor: unbiased estimation of connectivity using physical disectors under projection. *Bone*, 14: 217-222.

281. Gángó J, Vadócz R, Derdák D, Németh O, Kivovics M. (2017) Prävalenz der periimplantären Entzündungen und ihre Behandlung. *Implantologie Journal*, 4:49-53.

282. Crespi R, Cappare P, Gherlone E. (2009) Dental implants placed in extraction sites grafted with different bone substitutes: radiographic evaluation at 24 months. *J Periodontol*, 80: 1616-1621.

283. Barone A, Toti P, Quaranta A, Alfonsi F, Cucchi A, Calvo-Guirado JL, Negri B, Di Felice R, Covani U. (2016) Volumetric analysis of remodelling pattern after ridge

preservation comparing use of two types of xenografts. A multicentre randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 27: 105-115.

284. Barone A, Toti P, Quaranta A, Alfonsi F, Cucchi A, Negri B, Di Felice R, Marchionni S, Calvo-Guirado JL, Covani U, Nannmark U. (2017) Clinical and Histological changes after ridge preservation with two xenografts: preliminary results from a multicentre randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 44: 204-214.

285. Verna C. (2016) Regional Acceleratory Phenomenon. *Front Oral Biol*, 18: 28-35.

286. Frost HM. (1983) The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J*, 31: 3-9.

9. Saját publikációk jegyzéke

9.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Kivovics M. (2013) „Osteobiol” és a Magyarországon alkalmazott csontpótló anyagok (irodalmi összefoglalás). Fogorv Szemle, 106:33-38.
2. Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M. Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. J Am Coll Nutr, 2014. 33:(3):186-9.
3. Kivovics M, Szabó B T, Németh O, Tari N, Dóri F, Nagy P, Dobó-Nagy C, Szabó G. (2017) Microarchitectural study of the augmented bone following ridge preservation with a porcine xenograft and a collagen membrane: preliminary report of a prospective clinical, histological, and micro-computed tomography analysis. Int J Oral Maxillofac Surg, 46(2):250-260.

9.2. A disszertációtól független közlemények

1. Kivovics M, Mihályi Sz, Suba Zs, Gyulai-Gaál Sz. Sövettani vizsgálatok az ambuláns szájsebészeti gyakorlatban. Fogorv Szemle, 2012. 9-12.
2. Németh O, Kivovics M, Garami MI. Late Oral Consequences of Chemotherapy in Children Cancer Survivors. J Dent Res, 2013. 92: Paper 55.
3. Strasser-Solti F, Makra D, Kivovics M, Kivovics P. Cystaszűkítő készülékek formái és alkalmazási lehetőségei. Magyar Fogorvos, 2016. (6): 298-300.
4. Bécsér J, Kiss D, Kivovics M. Parodontitis és periimplantitis diagnosztizálása az aktivált mátrix-metalloproteináz-8 (aMMP-8) kimutatására alkalmazott teszt segítségével, és ennek népegészségügyi jelentősége. Magyar Fogorvos, 2016. 25:(3) 142-144.

10. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönetet mondok Dr. Szabó György egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, aki felkeltette az érdeklődésem a téma iránt és a kidolgozás során minden apró részletben a segítségemre volt. Köszönetet mondok társtémavezetőmnek, Dr. Dóri Ferenc, egyetemi docensnek, akinek segítségével sikerült kiszélesíteni a kutatás alapjait. Köszönetet mondok Dr. Dobó Nagy Csaba, egyetemi tanárnak, aki tanszékvezetőm volt a kutatás kezdetekor és speciális vizsgálati eljárásaival nagyban hozzájárult az eredményekhez. Hálával tartozom Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs, egyetemi docensnek, aki elindított szájsebészeti tevékenységemben. Köszönöm a közös munkát társszerzőimnek, akik nélkül közleményeim nem jelenhettek volna meg. Köszönöm a támogatást családomnak, akik végig munkám során mögöttem álltak és támogattak. Végül és nem utolsó sorban köszönetet mondok Dr. Palkovics Miklós, egyetemi tanárnak, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjának, akadémikusnak, aki, mint tudományos diákköröst elindított tudományos pályámon.