

Serum albumin bevonattal ellátott csontallograft vizsgálata alveolus prezerváción

Doktori értekezés

Dr. dr. Simonffy László

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dobó-Nagy Csaba, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Árpád, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Répássy Gábor, Ph.D., egyetemi tanár, professor emeritus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Barabás József Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gerber Gábor Csc., egyetemi docens

Dr. Rakonczay Zoltán DSc., professor emeritus

Budapest
2021

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| 1 Rövidítések jegyzéke..... | 2 |
| 2 Bevezetés..... | 5 |
| 2.1 A csontszövet..... | 6 |
| 2.1.1 A csontszövet élettana..... | 6 |
| 2.1.2 A csontképződés mechanizmusa..... | 8 |
| 2.1.3 A csontképződésben szerepet játszó növekedési faktorok..... | 10 |
| 2.1.4 A helyi szabályozás mechanizmusa..... | 11 |
| 2.2 A szervezet szintű szabályozás folyamata..... | 13 |
| 2.3 A processus alveolaris..... | 14 |
| 2.3.1 A processus alveolaris szerepe és szerkezete..... | 14 |
| 2.4 Extractio utáni folyamatok a processus alveolaris területén..... | 16 |
| 2.4.1 A fogeltávolítás következménye..... | 16 |
| 2.5 Hisztológiai folyamatok az extractio területén..... | 19 |
| 2.6 Az alveolus prezerváció..... | 22 |
| 2.6.1 Jelentősége és feladata..... | 22 |
| 2.7 Alveolus prezerváció csontpótló anyagok nélkül..... | 23 |
| 2.8 Fog elvesztés megelőzése, szájhigiéné..... | 23 |
| 2.8.1 Extractio és az alveolus prezerváció kapcsolata – membrán kép..... | 23 |
| 2.9 Irányított szövetregeneráció (Guided Bone Regeneration)..... | 26 |
| 2.10 Csontpótlás alveolus prezervációja céljából..... | 27 |
| 2.11 Irányított szövetpótlás..... | 27 |
| 2.12 Történelmi áttekintés..... | 28 |
| 2.13 Csontpótló anyagok csoportosítása és tulajdonságaik..... | 29 |
| 2.13.1 Az ideális csontpótló anyag..... | 30 |
| 2.13.2 Autograftok..... | 31 |
| 2.13.3 AutoBT..... | 31 |
| 2.13.4 Autogén csontgraft..... | 32 |
| 2.13.5 Allograftok..... | 37 |
| 2.13.6 Humán szérum albuminnal bevont csont allograft, Bone Albumin®..... | 38 |
| 2.13.7 Xenograftok..... | 38 |
| 2.13.8 Fitogén eredetű csontpótló anyagok..... | 39 |

| | |
|---|----|
| 2.13.9 Alloplastikus csontpótló anyagok..... | 39 |
| 2.14 Felhasználási lehetőségek és eredmények | 41 |
| 3 Célkitűzések | 44 |
| 4 Módszerek | 45 |
| 4.1 Alveolus prezerváció vizsgálata serum albumin bevonatú allografttal | 45 |
| 4.2 Anyag és Módszer | 45 |
| 4.2.1 Serum Albumin bevonattal ellátott allograft..... | 47 |
| 4.2.2 Sebészi technika | 47 |
| 4.2.3 Beteg követés | 49 |
| 5 Eredmények..... | 51 |
| 5.1 Eredmények 1 hét után..... | 51 |
| 5.2 Eredmények 6 hét után..... | 52 |
| 5.3 Eredmények 12 hét után | 52 |
| 5.4 1 Eredmények 1 év után és tasakmélység mérés a második moláris distalis részén | 53 |
| 5.4.1 1 éves micromorhológiai csont vizsgálatok | 55 |
| 6 Dens Invaginatus endodonciai és mikrosebészeti rehabilitációja albumin bevonatú allografttal..... | 57 |
| 6.1 Bevezetés | 57 |
| 6.2 Esetbemutatás | 58 |
| 7 Megbeszélés | 68 |
| 8 Következtetések..... | 78 |
| 9 Összefoglalás..... | 79 |
| 10 Summary..... | 80 |
| 11 Irodalomjegyzék | 81 |
| 12 Saját publikációk jegyzéke | 96 |
| 13 Ábrák internetes hivatkozásainak jegyzéke..... | 98 |
| 14 Köszönetnyilvánítás | 99 |

1 Rövidítések jegyzéke

AP- alveolus preservacio

ATP -adenozin trifoszfát

AutoBT -autogenous tooth bone graft material

BMP -bone morphogenic proteins

BS-Bone Surface – csontfelszín

BV- Bone Volume - csonttérfogat ECM - extra cellularis matrix

BS/BV: Specific bone surface - Specifikus csontfelszín

BV/TV: Bone volume fraction - Csonttérfogat-arány

BS/TV: Bone surface density - Csontfelszín denzitás

CBCT – Cone Beam Computed Tomography

CHX -Klórhexidin-diglukonáttal

Conn- Connectivity - konnektivitás

DFDBM -demineralised freeze-dried bone matrix

EMD- enamel-matrix derivative

FDBM- freeze-dried bone matrix

FGF- fibroblast growth factor

GTR- guided tissue regeneration

GBR -Guided Bone Regeneration – irányított csontregeneráció

HA- hidroxil-apatit

HA (MHA) -Magnéziummal dúsított hidroxil-apatit

HU- Hunsfield Unit – Hunsfield egység

IL- interleukin

IGF- Insulin like Growth Factor

MTA- Mineral Trioxide Aggregate

OPG -osteoprotegerin

PDGF- platelet derived growth factor

PTH -parathormon

PTFE -politetrafluoretilén

poliHEMA -polihidroxietilmetakrilát

Po(tot))- Porozitás arány (teljes)

PRP- platelet rich plasma

RANKL- receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RANK -receptor activator of nuclear kappa-B

RP- ridge preservation

TGF -transforming growth factor

TNF – Tumor Necrosis Factor

TCP- trikalcium-foszfát

TV- Tissue Volume – kijelölt térfogat

TbN- Trabecular Number – trabecula szám

TbTh- Trabecular Thickness – trabecula vastagság

2 Bevezetés

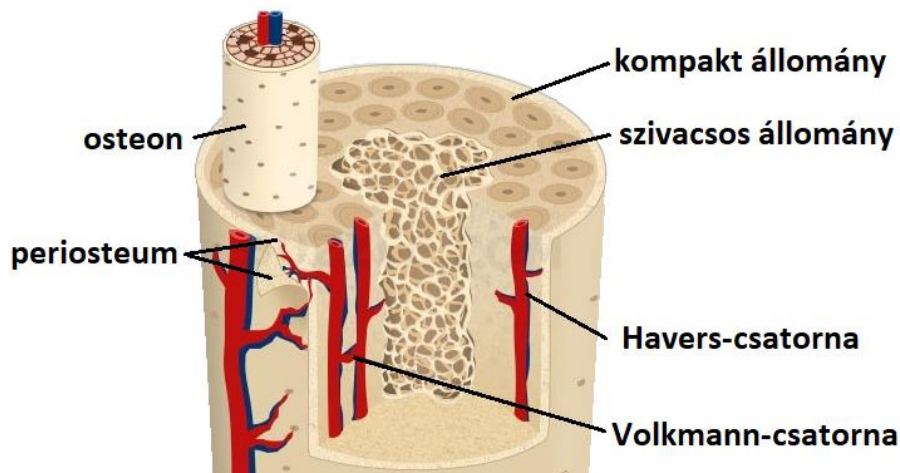
Napjainkban az esztétikai igények növekedésének, valamint az implantációs fogpótlások terjedésének következtében egyre nagyobb hangsúly van a megfelelő csontkínálat kialakítására, az eredeti állcsontprofil megtartására. A fogorvosi gyakorlatban az egyik leggyakoribb beavatkozása a fogeltávolítás. A csontfelépítés ismerete, a csontképződés folyamatának alapos megértése segít az alveoláris csontállomány csökkenésének megelőzésében. Fontos az fogeltávolítás után lezajló folyamatok, a gyógyulás és az állcsontgerinc dimenzióváltozás időbeli lefolyásának részletes ismerete. Az alveolus prezerváció a csontállomány csökkenésének minimalizálására, megállítására törekszik. A dinamikus fejlődő tudomány, mely ma már a szájsebészet szinte külön ágát képezi, lehetővé teszi a legmodernebb anyagok használatát és a gyógyulási idő minimalizálását. Az évek során felfedezett anyagokkal és tapasztalatokkal egyre közelebb kerülünk az ideális csontpótló anyaghoz. Ez nem csak a gyógyulási idő rövidülését jelenti, de a donor hely morbiditás csökkentésével a páciensek számára a gyógyulási időszak minőségbeli javulását is hozza. A kutatások az évek során a csontéletben eddig még kevésbé vizsgált serum albuminra irányították a figyelmet. Az ortopédiában már sikeresen használt anyag esetén (BoneAlbumin, Orthosera Kft. Budapest, Magyarország) méltán merült fel, a szájsebészeti alkalmazás. Ennek validálására és a csontosodási időrövidítésének bizonyítására dolgoztuk ki azt a vizsgálati és műtéti protokollt, melyet a dolgozat bemutat.

2.1 A csontszövet

2.1.1 A csontszövet élettana

A csont az emberi test egyik legkeményebb szövete. A számos alkotóelemből álló speciális kötőszövetet feloszthatjuk sejtes elemekre és sejtközötti állományra.

Szerkezetét tekintve áll egy külső tömör, kompakt állományból és egy belső, szivacsos állományból. A kompakt állományt kívülről a periosteum borítja, amely egy csontfelszín felé néző osteoblastban gazdag rétegből és a külvilág felé tekintő rostos rétegből áll. A szivacsos állomány csontgerendák alkotta, érképletekben, sejtekben gazdag laza szerkezetű réteg, amelyet belülről az endosteum borít (1. ábra).[1]

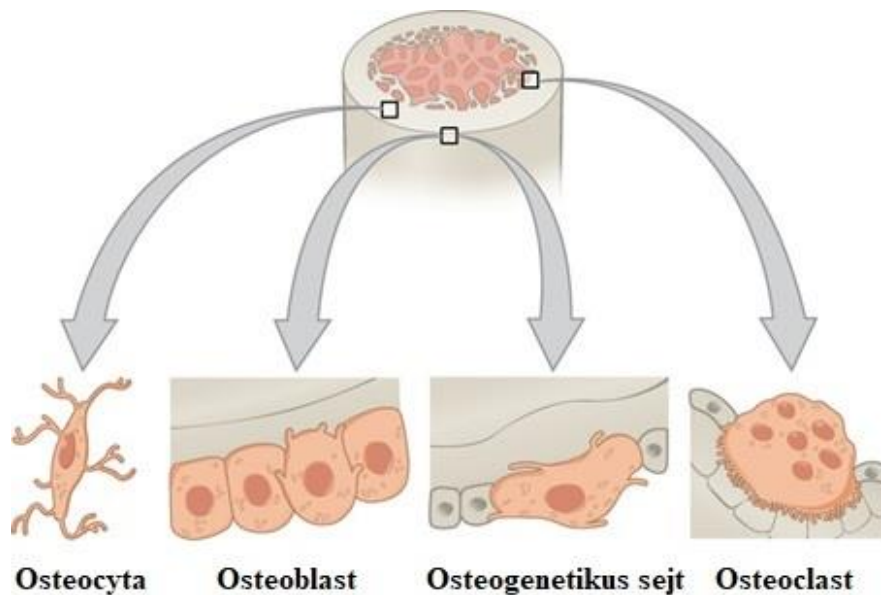


1. ábra A csont felépítése

A csont sejtes elemei a csontképző osteoblastok, a csont lebontásában szerepet játszó osteoclastok, és a csontsejtek, vagyis az osteocyták. [2]

A csontképző sejtek nagy, köbhámra emlékeztető, az átépítendő felszínén egy sorban, lazán elhelyezkedő, az élénk anyagcsere miatt bazofil plazmájú, egy sejtmagvú sejtek. Oszteogenetikus őssejtekből differenciálódnak. Feladatuk a csont extracelluláris mátrixának (továbbiakban ECM) termelése, a mineralizáció beindítása. Az osteoblastok fontos szerepet játszanak a kalcium – és foszfátion homeosztázis fenntartásában.[3] A felszínükön található receptorok segítségével közvetítik a szervezet hormonális ingereit az osteoclastok felé.[4][5][6]

Az osteoclastok monocyta eredetű, több sejt összeolvadásából keletkező többmagvú óriássejtek. Feladatuk a csontszövet bontása, Ca^{2+} - és foszfát-ion felszabadítása. Speciális molekuláikkal tapadási zónát hoznak létre a lebontandó terület körül, a membránjukban található hidrogénpumpák az adott területen savas környezetet hoznak létre. Savas pH hatására a hidroxil-apatit kioldódik a mineralizált mátrixból, szabaddá válnak a mátrixfehérjék és proteoglikánok, melyet lebontanak az osteoclastok által termelt enzimek. Szövetteni képen jellegzetes hullámos lefutású csontszél figyelhető meg a sokmagvú sejtek alatt, melyet Howship-lakúnának nevezünk (2. ábra).[2]



2. ábra A csontszövet sejtjes elemei

Az osteocyták lakúnákba zárt, osteoblastokból transzformálódott, nyugvó sejtek. Számos nyúlvánnyal kapcsolódnak egymáshoz, emiatt szövettani metszeteken csillag alakú sejtnek ábrázolódnak. Ezek a csontsejtek rendelkeznek mátrixbontó képességgel, mely folyamatot egyes szerzők az osteocyta indukálta osteolysis folyamatként emlegetnek. Azokat a speciális osteocytákat, amelyek a csontfelszínen maradnak és az anyagtranszportban vesznek részt, csontfedősejteknek nevezzük.[2]

A csont alapállománya különleges más kötőszövethez viszonyítva. Az elmeszesedett ECM teszi lehetővé, hogy a csont képes legyen a lágyszövetek megtámasztására, védelmére, a mozgásban való szerepvállalásra. Alkotóelemeit tekintve

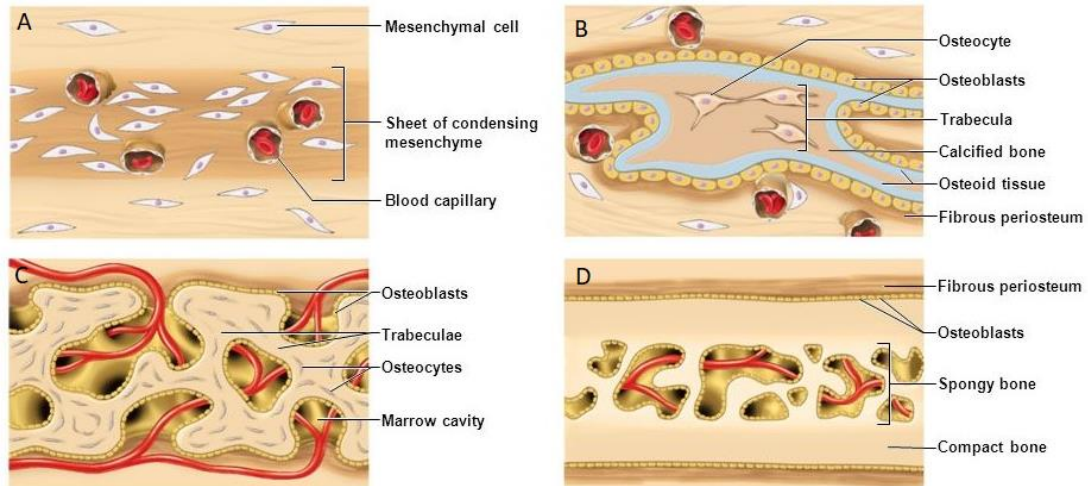
megkülönböztetünk vizet, szerves és szervetlen összetevőket. Szerves része, amely a szárazanyag-tartalom 40%-t jelenti, az osteoblast termelte mátrix, mely többek között I. típusú kollagénből, osteocalcinból, osteonectinból, alkalikus-foszfátból, kollagenázból, zselatinázból áll. A szerves mátrixba a szervetlen hidroxil-apatit kristályok rakódnak le, mely a mineralizáció folyamata. A csont szárazanyag-tartalmának 60%-át a szervetlen hidroxil-apatit, kalcium-foszfát és más ionok teszik ki.[7]

2.1.2 A csontképződés mechanizmusa

Megkülönböztetünk primer és secunder csontosodást. A Krompecher nevéhez fűződő primer csontképződésért az erek adventitiájának falában elhelyezkedő mesenchymalis sejtek felelőse. Ezek a mesenchymalis sejtek átalakulnak csontsejteké, majd a csont alapállományának szerves összetevőit termelik.[8][9] Ugyanez a folyamat észlelhető a törvégek összezsontosodásakor, amikor nem alakul ki callus, mert résmentesen illeszkednek egymáshoz. Bár vérrög nem jön létre, a vérből származó progenitor sejtek mégis képesek a területre jutni, és csontsejteké alakulni.[10][11][1]

A secunder csont képződése esetén az alapul szolgáló anyag szerint megkülönböztetünk chondralis és desmalis csontképződési mechanizmust. Chondralis csontosodás a csigolyák és a végtagcsontok fejlődésére jellemző, mely az előzetesen keletkezett hyalin porc átépülésével lezajló folyamat. A továbbiakban részletesebb kifejtésre kerülő desmalis csontosodás a koponyacsontok, a mandibula és –részben a clavicula fejlődése során figyelhető meg.[1]

A desmalis, vagy az angolszász szakirodalom szerinti intramembranosus csontosodás a már korábban kialakult kötőszövetes állomány átépülése révén zajlik le. A kötőszövetes telep kialakulásáért felelős folyamat során az agyvelőt körülvevő területen mesenchymális összejtömörülések jön létre.

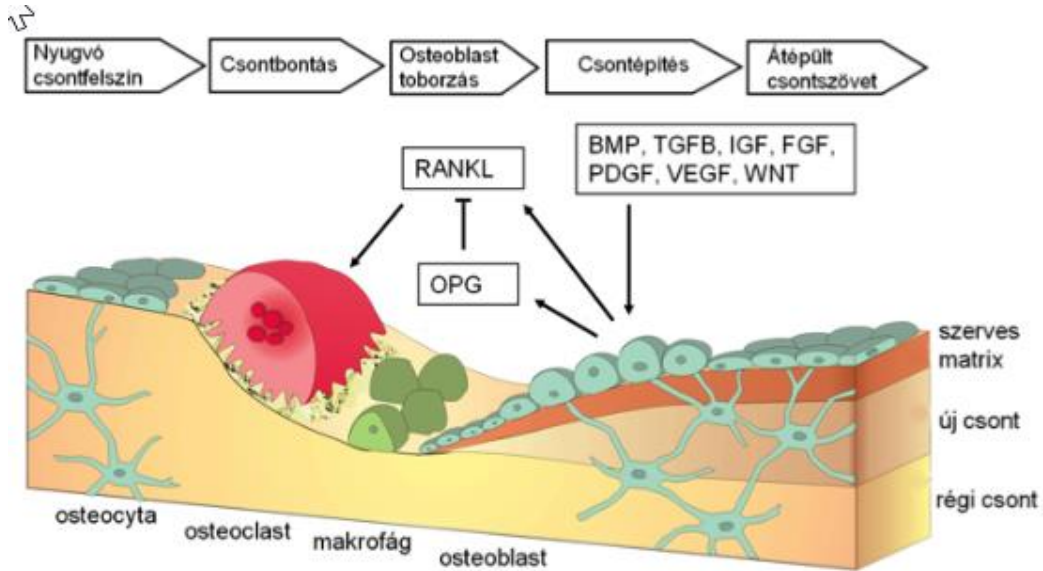


3. ábra A desmalis csontosodás sematikus folyamatábrája. A:csontosodási centrum(osteoblast), a megvastagodott mesenchymában osteoid termelés. B:Osteoid elmeszesedése. C:fonott csont,periosteum kialakulása. D:Lemezes csont-lamina compacta és spongiosa- kialakulása.

A sejtömörülések nyúlványos sejtjei fibroblastokká differenciálódva kötőszövetes rostokat termelnek (3. ábra). A pluripotens sejtek differenciálódnak, osteoblast formában osteoid szövetet, nem mineralizált mátrixot termelnek. A hidroxipatit-kristályok lerakódásával kezdetét veszi a mineralizáció. A folyamat során az alkalikus-foszfátáz kulcsszerepet játszik. Mivel nagy energiaigényű folyamatról van szó, adenozin-triszfoszfát (ATP) kerül felhasználásra. ATP-bontás melléktermékeként pirofoszfát keletkezik, mely a környezet pH-ját megemeli. A magas pH az ortofoszfát- és kalciumionok kicsapódását gátolja, oldatban tartja őket, ezáltal a kollagénmolekulák képesek megkötni a hidroxil-apatitot a kialakult túltelített oldatból. Továbbá a magas pH miatt a folyamat nagyon lassan megy végbe, lehetőséget nyújtva a rendezett kristályszerkezet kialakítására. A mineralizációs gócból sugárirányban előre haladó, a kollagén molekulák által vezetett mineralizációs folyamat során az osteoblastok az őket tápláló erek közelében lakúnakba zártan maradnak, mert a folyamatos osteoid szövet termelés következtében beszűkítik a körülöttük lévő csatornát és nyugvó sejtekké, osteocytává transzformálódnak. A képződött mátrix mineralizálódik, amely révén kialakul a kapilláris méretű Havers-csatorna.[2][11][1]

A mineralizálódás folyamata kezdetben gyengébb minőségű csontot eredményez, azonban a rendszeres lebontás és felépítés erősebb, kompakt csontállomány képződését segíti elő. Az osteoblastok és osteoclastok összehangolt munkája biztosítja a rendszeres

anyagmegújítást a csonton belül. Az elöregedett ECM lebontása után az osteoblastok új osteoid szövetet termelnek, amely újra mineralizálódik. Ezt az élethosszig tartó folyamatot remodellingnek nevezzük (4. ábra).



4. ábra A csontátépülés (remodelling) folyamata. Az elöregedett ECM lebontása után az osteoblastok új osteoid szövetet termelnek, amely újra mineralizálódik. Ezt az élethosszig tartó folyamatot remodellingnek nevezzük.

A csont mozgásban való kitüntetett szerepéhez hozzátartozik a terhelésre való reagálási képessége, amely a modelling folyamatán keresztül megy végbe. Az erőbehatások érte területek, hol csontfelépítésen, hol csontfelszívódáson mennek keresztül, biztosítva ezzel a kellő ellenállást. A modelling folyamata zajlik le a csontpótlásra kerülő területek esetén is. [2][1][12]

2.1.3 A csontképződésben szerepet játszó növekedési faktorok

A csontszövetben a párhuzamosan zajló osteoclast és osteoblast tevékenység a szabályozó tényezőktől függően eltolódhat a csontfelszívódás vagy a csontfelépülés irányába.

A szabályozásban az osteoblastok töltik be a kulcsszerepet, számos helyi és szisztémás szabályozó molekula rajtuk keresztül fejt ki hatását. Felszínükön található a RANKL

(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Ez a sejtfelszíni molekula képes kötődni az éretlen osteoclast felszínén található RANK (receptor activator of nuclear kappa-B) molekulához, amely az osteoclast érését, aktivációját eredményezi. A szintén osteoblast által termelt osteoprotegerin (OPG) képes megakadályozni a RANKL-RANK kapcsolat kialakulását a RANKL-hoz való kötődésével hat. Az osteoblast RANKL expressziójának és OPG termelésének befolyásolása révén szabályozható az osteoclast érés és aktiváció, ezáltal a csontlebontás mértéke. Attól függően, hogy honnan származik a RANKL expresszióját és OPG szekréciónak befolyásoló vegyület megkülönböztetünk helyi és szisztémás befolyásoló tényezőket.[5]

2.1.4 A helyi szabályozás mechanizmusa

A szervezetben a hírvivő molekulák különböző hatótávolságban képesek ellátni feladatukat. A szabályzó faktort termelő sejt létrehozhatja helyi hatását autokrin, parakrin, juxtakrin módon. Autokrin hatás esetén ugyanarra a sejtre hat a vegyület, amely azt termelte. Parakrin szabályozás esetén a környezetben található más, eltérő típusú sejtekre képes hatást gyakorolni a szabályzó faktor. Juxtakrin hatásról akkor beszélünk, mikor a környező sejteket típusuktól függetlenül befolyásolja a hírvivő molekula.

A lokális szabályozás kivitelezéséért kis molekulású fehérjék, a citokinek a felelősek. Közéjük tartoznak a csontképződés lokális szabályzásért felelős növekedési faktorok, melyek közül a csontanyagcsere szabályozása szempontjából legfontosabb citokinek a csont morfogénikus proteinek (bone morphogenic proteins – BMP), a fibroblast növekedési faktor (fibroblast growth factor – FGF), az inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor – IGF), a vérlemezke eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor – PDGF), a transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor – TGF), és a zománc-mátrix derivátum (enamel-matrix derivative – EMD).[13]

A BMP osteoblastok által termelt fehérjék, melyek autokrin módon osteoblastokon és azok prekursorain képesek kifejteni hatásukat. Fokozzák az osteoblastok differenciálódását és alkalikus-foszfátáz aktivitását. Továbbá a mesenchymalis pluripotens őssejteket csontképző sejtekké történő differenciációra készítetik. A jelenleg ismert 13 BMP többsége a TGF- β családba tartozik. Ezek közül a BMP-2, -4 és -7

megtalálható nagy mennyiségben csontgraftokban, kifejtve ott csontképződés fokozó hatásukat.

A FGF a fibroblastok által termelt növekedési faktor. Savas és bázikus formája ismert, a bázikus megtalálható marha eredetű csontgraftokban is. Hatásukat tekintve képesek fokozni az endothelsejtek proliferációját, osteoblastok kollagénszintézisét, illetve serkenteni az angiogenezist. Több sejttípusra fejtenek ki kemotaktikus hatást, így fontos szerepet tulajdonítanak nekik a parodontális regenerációban.[14][15]

Az IGF két formája ismert, IGF-I és IGF II., melyeket a tüdő, máj vese, illetve a fibroblastok, osteoblastok, chondroblastok termelnek. Fokozzák a csontképzést, az I. típusú kollagén szintézisét, segítik az osteoblastok proliferációját és differenciációját.

A PDGF-t vérlemezkéken kívül macrophagok, simaizomsejtek és osteoblastok is képesek termelni. Hatását parakrin módon fejt ki. Befolyással van a mesenchymalis őssejtekre, az osteoblastokra, fibroblastokra. Fontos hatásának tekintendő a kollagén szintézisének fokozása, a fibroblastokra kifejtett kemotaxisa, a mesenchymalis sejtek proliferációját, csontképző sejtekké történő differenciációját serkentő hatása.[16]

TGF- β -t a csontsejtek mellett több sejttípus is képes termelni. Először vérlemezkékből, emberi placentából mutatták ki. Megtalálható csontkivonatokban is. Hatása függ a sejtek típusától, életkorától és a környezettől. Képes ugyanazon sejten ellentétes, azaz gátló és serkentő és gátló hatást is kifejteni, például az osteoblastokon. Ezért tekinthető a csontmetabolizmus egyik legfontosabb szabályzó struktúrájának.[13][17]

Makrofágok, T- és B-limfociták további helyi szabályozó faktorokat termelnek. A proinflammatorikus molekulák közül az IL-1, IL-6, IL-11 és a TNF- α fokozzák az osteoclast érését és aktivitását, mely hatás ösztrogén hiány esetén fokozottan érvényesül.[18] Az IL-6 emellett segíti az osteoblast-osteoclast sejt-sejt kapcsolatának kialakulását, amely feltétele az osteoclast aktivációjának. Az INF γ és IL-4 gyulladáscsökkentő hatásúak, csökkentik a TNF- α és IL-1 által fokozott osteoclast érését és aktivációt. A M-CSF a csontsejtképző osteoprogenitor sejtek proliferációját és osteoclast útvonal felé történő elköteleződését serkenti, ezáltal a csontfelszívódást fokozza.[19][20]

Az ameloblastok által termelt amelogeninek a zománc-mátrix derivátum (enamel matrix derivatives – EMD) fő alkotóelemei. Az EMD képes a mátrixtermelés serkentésére, a TGF- β kifejeződésének fokozására, angiogenezis támogatására, azaz számos, a paradontális regenerációhoz szükséges hatással rendelkezik, mind a lágy mind a keményszövetet gyógyulását segítve.[16][21][22]

2.2 A szervezet szintű szabályozás folyamata

A szisztémás szabályozás tényezői a hormonok, melyek célsejtől távoli területen termelődnek és a vérkeringésbe kerülnek kiválasztásra. A csontanyagcsere szabályzásában az ösztrogének, az androgének, a glükokortikoidok, a kalcitriol, a parathormon és a kalcitonin vesznek részt.

Az ösztrogének és az androgének a szteroid hormonok közé tartozó, a csontanyagcsere szempontjából fontos védelmi funkciót jelentő vegyületek. Hatásukat az aktivált osteoclast korlátozása által érik el. Hatásuk megszűnésével csökken az osteoclastokra eső gátló hatás, és a csontreszorpció fokozódik.

A glükokortikoidok szintén szteroidhormonok, azonban a csontfelszívódást fokozzák az osteoblast OPG szintézisének gátlása és a RANKL gén kifejeződésének fokozása révén. Ez az osteoclast aktivitásának növekedését eredményezi.[15]

A kalcitoninnak, ellentétben a többi kalciotrop hormonnal, közvetlenül az osteoclastok a célsejtjei. Hatására az érett, aktivált osteoclastok inaktívvá válnak, a csontfelszívódás és csontfelépítés egyensúlya eltolódik az anabolikus folyamatok felé.

Az 1,25-dihidroxi-kalciferol, más néven a kalcitriol vagy D-vitamin elengedhetetlen a megfelelően mineralizált osteoid szövet képződéséhez. A kalcitriol több, a csontfejlődés számára fontos hatással rendelkezik. Egyrészt növeli a kalcium visszaszívását a bélből, másrészt képes a vér kalcium-ion koncentrációját az osteoclastok aktivitásának

serkentése révén is emelni. Az osteoblastokban fokozzák kalcium-kötő-fehérje termelését. A kalcitriol ezek alapján az osteoid szövet termelését és annak mineralizálódását képes összehangolni.

A parathormon a csontlebonthatás legfontosabb befolyásoló tényezője. A vér kalcium-ion szintjének csökkenése emelkedett PTH szekréciót eredményez, amely az osteoclast-aktivitás serkentése révén fokozza a csontreszopciót.[23] Ezt a hatását a PTH az osteoblastokon keresztül éri el, mivel az osteoclast nem rendelkezik PTH receptorral. Fokozza az osteoblastok RANKL kihelyezését, illetve csökkenti az OPG termelését, ezáltal fokozza az osteoclast aktivációját. Emellett megfigyelték a PTH differenciációt serkentő hatását is fiatal, éretlen osteoclastokon.[13]

2.3 A processus alveolaris

2.3.1 A processus alveolaris szerepe és szerkezete

A fogmedernyűlvány a fogakat körülvevő dinamikus változó csontszövet. Az alveoláris csont a parodontális ligamentumokkal és a gingivával együtt a fog rögzítőapparátusát képezi. Az processus alveolaris fog előtörésével fejlődik ki és a fog felől a parodontális szalagok közvetítette terhelés hatására maradnak fenn. Morfológiailag közvetlenül meghatározó a fog mérete, alakja, helye, dőlése.

A processus alveolaris gyökércsúcsokat összekötő képzeletbeli vonal mentén található a basis mandibulae, illetve a corpus maxillae állcsontrészekkel. A csontot terheléskor eltérő irányú erőhatások érik. A deformáció keltette feszültség a nyomásnak kitett területen a csont lebontását, míg a húzási oldalon a csont felépítését serkenti.

A fogmedernyűlvány két részre osztható, processus alveolaris propriára és a támasztó funkciót ellátó alveoláris csontra.[24] A támasztó rész szerkezetileg szintén két részre bontható, a buccalisan és lingualisan elhelyezkedő corticalis és a közte található spongiosus állományra. A fogmeder belső falát főleg processus alveolaris propria alkotja,

amely szövettanilag cirkumferenciális lamellákból álló köteges csontból épül fel, méretét tekintve általánosságban 0,2-0,4 mm széles (5. ábra).[25]



5. ábra A felső metszők területének anatómiai preparátuma (processus alveolaris)Szerző korábbi képanyaga

A köteges csontban, másnéven a lamina dura-ban rögzülnek a fogakat az alveolaris csonttal összekötő Sharpey-rostok. Az alveoláris csont kompakt állományát szintén lamellák alkotják, azonban itt koncentrikusan helyezkednek és körülöttük interstitialis lemezek találhatóak. A kompakt állomány nagyfokú mineralizáltsága következtében jelentős szilárdsággal rendelkezik. A szivacsos állomány trabekulált, erekben és növekedési faktorokban gazdag, a csontvelő vázát adó struktúra.[25][26]

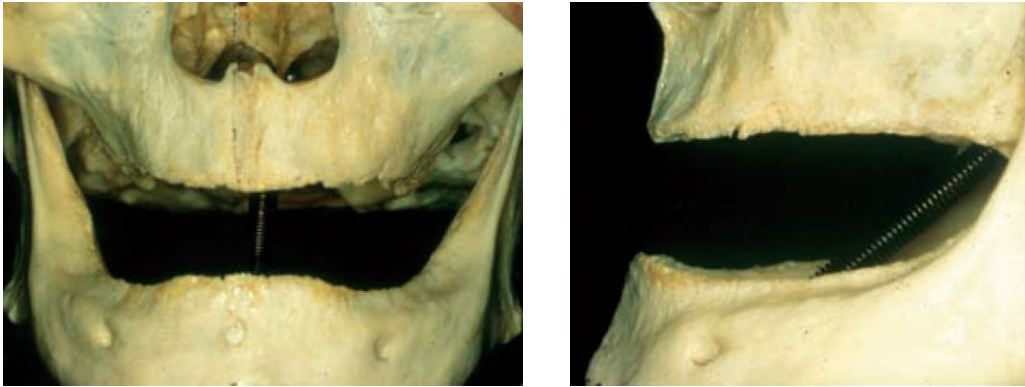
2.4 Extractio utáni folyamatok a processus alveolaris területén

2.4.1 A fogeltávolítás következménye

A fog elvesztése következtében az alveoláris csontra kifejtett húzóerő megszűnése révén az alveoláris csont visszafordíthatatlan leépülésére kerül sor.

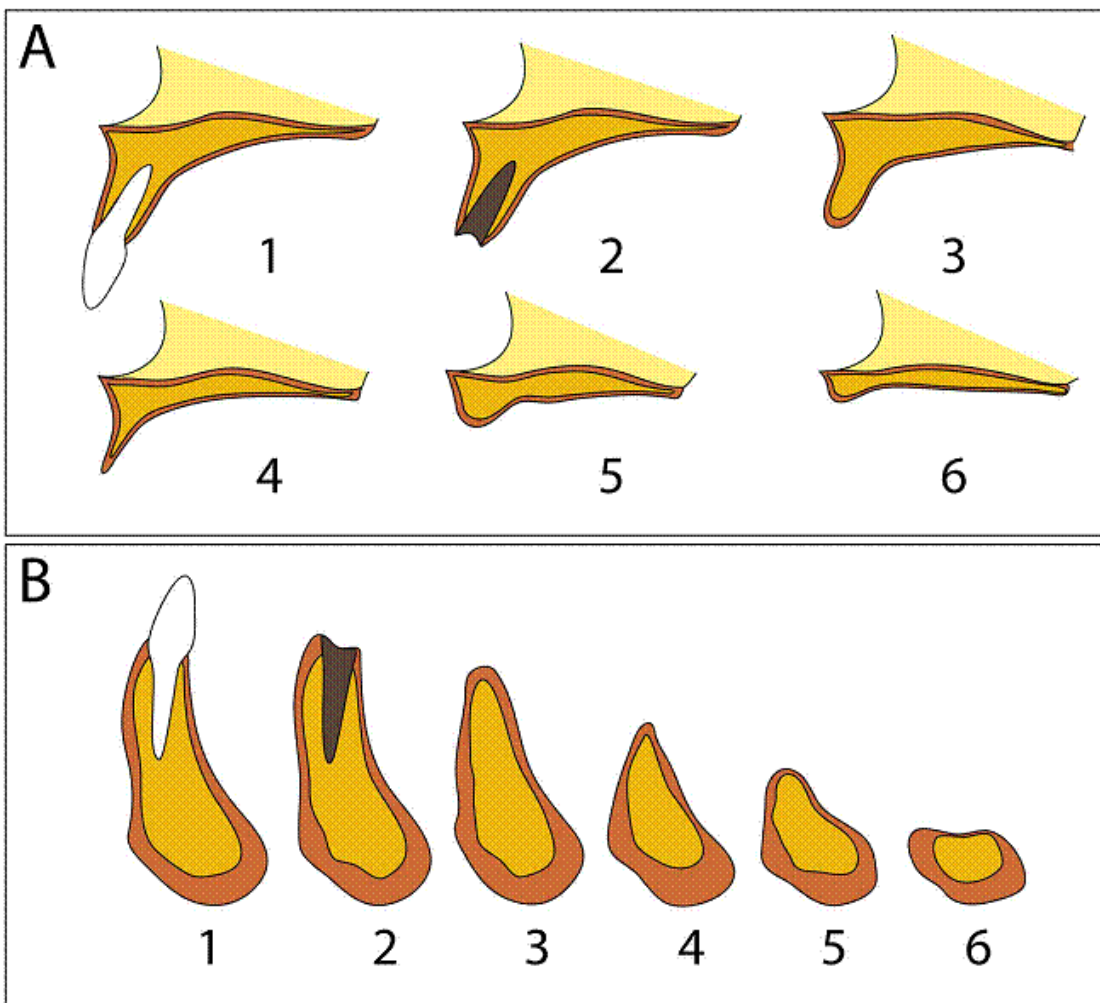
A fogeltávolítást követő alveoláris gerincen bekövetkező változásokat számos humán kutatás vizsgálta.[27][28][29] Az extractio után horizontálisan és vertikálisan csontleépülés indul meg (6.ábra). A leépülés mértéke nem egyenletesen az állcsontgerinc különböző területein és függ a foghiány méretétől. Egy fog eltávolítása esetén a környező területekre kifejtett erőhatás megtartottsága miatt a hiány helyén kialakuló csontvesztés kisebb, korlátozottabb. A teljes fogatlanság esetén egyes kutatások szerint a vizsgált állcsontok 38%-ában pengeéles reziduális gerincet találtak.[30] A csontleépülés időben nem lineáris, a legkifejezettebb változások az első 6 hónapban történnek. Ezt követően az állcsontgerinc dimenziói lassabban csökkennek tovább.

A vizsgálatok alapján az alveoláris gerinc szélessége egy fog eltávolítását követően 50%-kal csökken egy év elteltével, amely átlagosan 5-7mm csontvesztéséget jelent. Ennek kétharmada az első három hónapban zajlik.[31] Az eredmények alapján az alveoláris gerincmagasság-csökkenés közel 4mm, a buccalis csontmagasság-csökkenés 1,2-1,6mm, mesialisan 0,84mm, distalisan 0,8mm.[32][33] Egy holland kutatócsoport szerint az eredeti alveolus alapjától mért feltöltődés mértéke átlagosan 2,57mm.[34] Ezek alapján megállapítható, hogy mesiodistalisan rövidebb, orovestibularisan keskenyebb, a visszamaradt alveolus alapjától függően alacsonyabb gerinc alakul ki.[34][35] Az alsó és felső állcsont nem egységesen alakul át. A maxillán centripetális, azaz palatinalis irányban történő, míg a mandibulán centrifugális, azaz buccalis irányban zajló csontfelszívódással kell számolnunk. Ez a folyamat teljes fogatlanság esetén horizontálisan áthelyezett állcsontokat eredményez, egymáshoz viszonyítva szélesebb alsó és keskenyebb, belül elhelyezkedő felső állcsontgerincet találhatunk.[30]



6. ábra Az állcsontgerinc (processus alveolaris) dimenzió-változásai anatómiai preparátumon. (SE FOK Orális Diagnosztikai Tanszék képanyaga)

A processus alveolaris sorvadásának mértékét, legegyszerűbben a Cawood és Howell (1988) klaszifikációt vehetjük alapul (7. ábra).



7. ábra Az állcsont atrófia Cawood és Howell-féle klasszifikációja 1.megtartott fogazatú proc.alveolaris 2.azonnal fogeltávolítás utáni proc.alveolaris 3.extractio után remodellálódott proc.alveolaris 4.pengeszertű gerinc 5.proc.alveolaris alatti felszívódott állcsontbázis 6.negatív gerinc

A felső és az alsó állcsont processus alveolarisának fogatlanság után kialakuló, fiziológias változásait, atrófiáját vizsgálták. A szerzők kutatásuk során 300 száraz koponyát (alsó, illetve felső állcsontot) vizsgáltak. Arra a megállapításra jutottak, hogy a fogatlanság előrehaladtával az állcsontok bázisa gyakorlatilag változatlan marad. A processus alveolarisnak viszont mind a vertikális, mind a horizontális dimenziója szignifikánsan módosul, a csontok jelentős, előre megjósolható atrófiája következik be. Ezt a változást az állcsontok fiziológias terhelésének megszűnése idézi elő. A defektus mértéke a fogatlanság után eltelt idővel arányos. Ennek alapján a fogmedercsontot hat csoportba osztották:

1. megtartott fogazatú állcsont processus alveolarisa
2. azonnal a fogeltávolítás utáni processus alveolaris
3. legömbölyödött, az extrakció után már remodellálódott, széles és magas processus alveolaris
4. megtartott magasságú, de elvékonyodott, pengeszertű gerinc
5. széles, de magasságát elvesztett gerinc (gyakorlatilag csak a felszívódott processus alveolaris alatti állcsontbázis)
6. negatív gerinc (az állcsont bázisának egy része is felszívódott)

A szerzők azt is megállapították, hogy a processus alveolaris atrófiája mindig azonos módon történik. Az alsó állcsont frontfogaknak megfelelő területén a gerinc vesztibulárisan elvékonyodik és ezzel egyidejűleg vertikális dimenziója is csökken. A mandibula moláris régiójában általában a vertikális dimenzió csökken anélkül, hogy a gerinc elvékonyodna (ezért észlelhető ritkán pengeszertűen elvékonyodott moláris gerinc az alsó állcsont területén).

A felső állcsont egész területén a processus alveolarisnak mind a vertikális, mind a horizontális dimenziója csökken (utóbbi vesztibuláris irányból szívódik fel).

2.5 Hisztológiai folyamatok az extractio területén

Szövetteni megfigyelések alapján elkülöníthetünk öt fázist az extractio sebben történő változások tekintetében. Az egyes vizsgálatok humán, illetve kutyákból származó biopsziás mintákat használtak. Bár a sebgyógyulás lényegesen gyorsabb kutyák esetében, a szövetteni eredményekben jelentős hasonlóságokat véltek felfedezni. A gyógyulás öt fő, időszakosan egymást átfedő szakasza a következő: a vérrögképződés, a gyulladás, a fibroplázia, a fonatos csont kialakulása és a modelling/remodelling fázisai.[25][26][36][37]

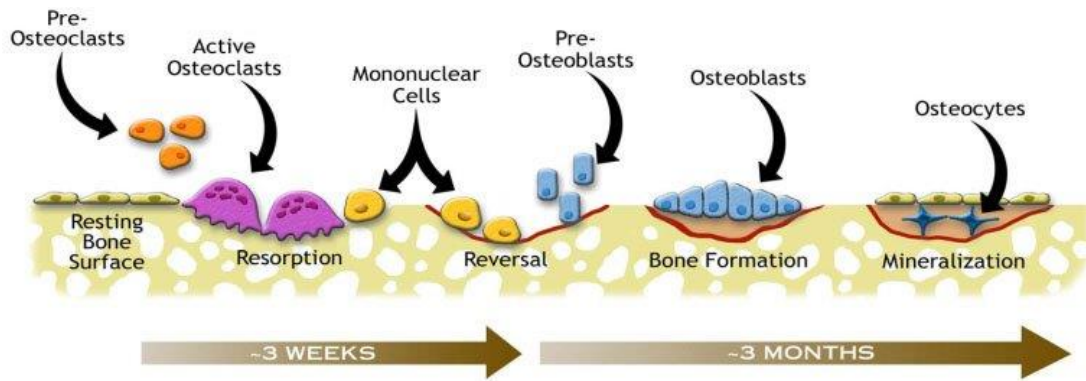
Fogeltávolítást követően vérrel telítődik a fogmeder, kialakul a koagulum, mely révén a vérzés csillapodik, majd megszűnik.[25][26][38]

Rövidesen, 2-3 napon belül nagy mennyiségű gyulladásozó sejt, neutrofil granulociták, polimorfonukleáris leukociták majd monocita/makrofágok kerülnek a seb területére. A gyulladásozó sejtek az ott található idegen ágensek, baktériumok, törmelékek eliminálásáért felelősek annak érdekében, hogy a hamarosan újonnan képződő szövet előtt megtisztítsák a területet. Megfigyelhető nagy számú osteoclast jelenlét a fogmedernek megfelelő csontfelszíneken, amely érthetővé teszi a Sharpey-rostokkal szoros kapcsolatban álló köteges csont felszívódását. A makrofágok fagocitotikus funkciójuk mellett citokineket, növekedési faktorokat termelnek a mesenchymalis sejtek migrációjának, differenciációjának és proliferációjának segítése, irányítása érdekében.[25][26]

A sebgyógyulás során, 14-16 nap múlva granulációs szövet veszi át lassan a vérárvadék helyét, mely számos érkeződeményt, éretlen fibroblastot, és gyulladásozó sejtet tartalmaz.

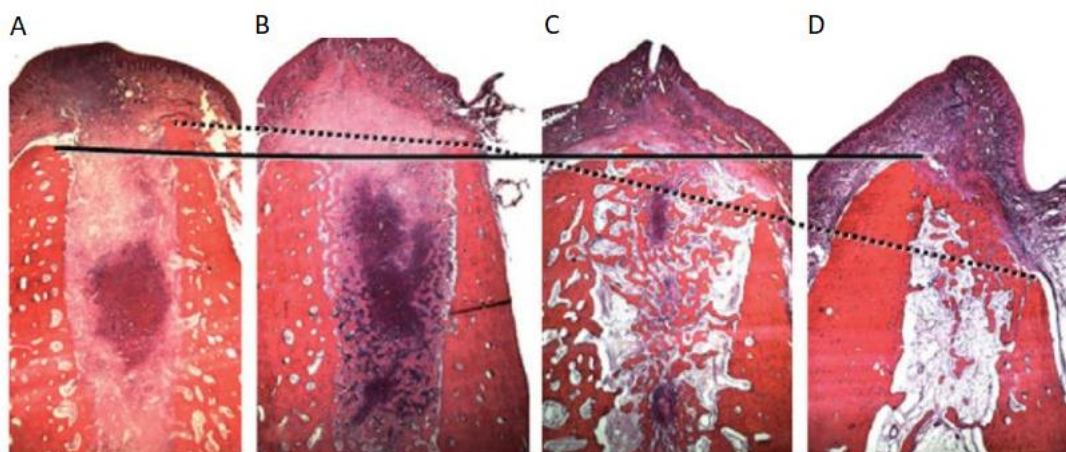
A törmelék eltakarítása után a neutrofil granulociták apoptózisa következik, melynek maradványait a makrofágok bekebelezik, majd elhagyják a területet.[25] A granulációs szövetet felváltja a már kollagénrostokban gazdag átmeneti kötőszövetes márix. Az éretlen fibroblast sejtek további növekedési faktorokat szekretálnak, proliferálódnak. ezáltal további sejtek lerakódását segítik elő. Ezzel kezdetét veszi, a fibroplázia. A gyógyulás ezen szakaszában a márixban csontképző sejtek és további érkeződemények jelennek meg. Az angiogenezis kulcsfontosságú a provizionális kötőszöveti márix kialakulásában, általa válik az egyre növekvő számú sejt oxigénellátása biztosítottá. Az erek körül folytatódik a kötőszöveti márix csontszöveté alakulása. A csontfelszíneken továbbra is nagyszámú osteoclast figyelhető meg. Citokinek által irányítottan az erek környéke területre osteoprogenitor sejtek vándorolnak, melyek osteoblasttá differenciálódnak, osteoid szövetet szintetizálnak. Az osteoid szövet a kollagéntartalmának köszönhetően fonatos, szőtt szövettani képet mutat, melyről nevét is kapta. A benne rekedt osteoblastok osteocytává alakulnak, végül létre jön a csont működési egységének, az osteonnal primer formája. Fonatos, éretlen csont mutatható ki az extractio utáni 2. héttől 4 héten át. A korábbi köteges csont helyét teljes mértékben fonatos, szőtt, gyengén mineralizált, alacsony teherbíró-képességgel rendelkező csont veszi át.[25][26]

A kialakult primer osteon helyén a szöveti modelling, remodelling fázis keretein belül szekunder osteon keletkezik. A folyamat során idővel érett, megfelelően mineralizált, lamelláris állománnyal és csontvelővel rendelkező csont alakul ki. A gyógyulás szempontjából kulcsfontosságú az alveoláris üreg szájüreggel való kommunikációjának lezárása.



8. ábra Csontátépülés folyamata

A nyálkahártya felé eső területen a laza szerkezetű osteoid szövet fokozatosan lamelláris csonttá alakul, és a corticalis területekkel homogénné válik (8. ábra). A folyamat neve a corticalisatio. A fonatos csont rendezetlen állományának mind oldalsó, mind centrális területeire osteoclastok vándorolnak. A centrális területeken osteoblast és osteoclast sejtek összehangolt, egymással párhuzamosan zajló működésének eredményeként az éretlen osteoid szövetből érett, lazább szerkezetű velőállomány alakul ki. Általában ez a folyamat 6-16. hét között zajlik, bár egyes megfigyelések szerint hónapokig, évekig is eltarthat. A buccalis területeken magas számban megmaradó osteoclastok felelősek a nem megfelelően terhelt csont lassú, hosszantartó, folyamatos leépüléséért (9. ábra).[25][39][26]



9. ábra Csontátépülés hisztológiai képe (folyamatos vonal kezdeti alveolaris magasság, pontozott vonal a változó kialakult csontszint változása)

Jól látható, hogy az extractiot követő csontszövet felszívódása csontélettani folyamatok következménye. Számos lehetőség áll rendelkezésre a reszorpció minimalizálására.

2.6 Az alveolus prezerváció

2.6.1 Jelentősége és feladata

A fogászati beavatkozások közül az egyik leggyakoribb esemény a fogeltávolítás. Az eltávolítást követően a fogmedernyúlvány következményes csontvesztesége mind vertikálisan mind horizontálisan bekövetkezik.[35] Mindezen változások megelőzhetők, kiküszöbölhetők, de legalább csökkenthetők a gondos tervezéssel és megfelelő műtéti technikával.[40]

A fog eltávolításának helyén a csontmennyiség csökkenése következtében keskenyebb, sok esetben alacsonyabb gerinc marad hátra. A buccalis területek fokozott leépülése komoly funkciós és esztétikai nehézségeket jelent, lingualis részek leépülése szintén esztétikai és fonációs zavarokat okozhat. A visszamaradt csekély vertikális és horizontális csontmennyiség révén jelentősen megnehezül mind a hagyományos mind az implantációs pótlások kivitelezése.

Alveolus prezervációnak (AP) nevezhető a fog eltávolításával egy időben vagy azt követően minden olyan folyamat, amely a külső reszorpció minimalizálására és a visszamaradt fogmedren belüli csontképződés maximalizálására törekszik.[37][41]

Az angolszász irodalom külön terminológiát is használ, amely a gerinc prezerváció (angolul ridge preservation - RP). Az RP a fog eltávolításakor jelen lévő állcsontgerinc térfogatának megőrzésére irányul.[42]

Alveoláris gerincprezerváció (angolul alveolar ridge preservation - ARP) feladata a meglévő lágy- és keményszövet megőrzése, megfelelő funkciós és esztétikai eredmény érdekében stabil gerinctérfogat megtartása, továbbá a gerinc megőrzésére irányuló kezelések leegyszerűsítése.[42][40]

Napjainkban exponenciálisan növekszik az igény a magas esztétikai megjelenésű, rögzített fogpótlások iránt. Az ehhez szükséges megfelelő mennyiségű, pozíciójú és

minőségű csontalap biztosítására számos anyag és műtéttechnika áll rendelkezésre.[35][43][44]

2.7 Alveolus prezerváció csontpótló anyagok nélkül

A fogmeder a foggal szoros, feltételes kapcsolatban áll. Az alveolaris csontállomány megőrzése érdekében számos lehetőség áll fenn a csontpótló anyagok használatát megelőzően.

2.8 Fogelvesztés megelőzése, szájhigiéné

Az alveolus a gingivával és a Sharpey rostokkal funkciós egységet alkotnak, melyek megléte és egészségüknek megőrzése az első lépése a megfelelő csontállomány megtartásának, az alveolus prezervációjának. A parodontium védelme érdekében kiemelten fontos a rendszeres maradéktalan mechanikai plakkeltávolítás, a rendszeres fogorvosi vizsgálat, fogköeltávolítás. A fogpótlások széli záródásának kialakítása, esetleges korrekciója elengedhetetlen a tisztíthatóság, így a parodontium egészséges szempontjából.

2.8.1 Extractio és az alveolus prezerváció kapcsolata – membrán kép

Amennyiben a fog eltávolítására kerül sor, nagyon fontos a klinikai és radiológiai kép alapos vizsgálata. Mérések alapján az állcsontok anterior régiójában a buccalis csontfal vastagsága 1 mm-nél keskenyebb, átlagosan 0,5 mm.[25] Az esetek közel 50 %-ában kevesebb mint 0,5 mm-t figyeltek meg, mely érthetővé teszi a front régióban történő fog eltávolításakor fellépő gyakori corticalis-csontfalsérülést, elvesztést.[25] Sok esetben az alveolaris csonttérfogat a körültekintő vizsgálatot és tervezést követő kíméletes fogeltávolítással, megfelelő sebellenzárással, postextractio gondozással megőrizhető. Az

alveolus prezerváció nélkülözhetetlen eszközei a megfelelő vizsgálat, tervezés, a lehető legkíméletesebb fogeltávolítás, minőségi eszközhasználat, megfelelő sebllátás, és postextractio gondozás.[45]

A fogeltávolítás során a megfelelő ínyleválasztás elősegíti a postextractio gyógyulást. Az óvatos, lassú, gondos luxálással egyrészt a Sharpey-rostok maradéktalan elszakadása, másrészt a csont részleges rugalmassága révén az alveolus tágulása idézhető elő.

Extractio közbeni alveolus fraktúra leggyakoribb területe a buccalis oldal, különös tekintettel a maxilla szemfogaira. Elkerülhető a folyamat a gondos előkészítéssel, a szükségesnél nem traumatikusabb beavatkozással. Extractio során alapos ínyleválasztást követően keskeny működő végű, megfelelően illeszkedő fogót válasszunk, a fog eltávolítás kontrollált erőkiejtéssel végezzük.

Amennyiben műtéti fogeltávolításról van szó a lebenyképzésnél törekedni kell a lehető legkisebb lebeny kialakítására, mindamelllett, hogy biztosítson jó rálátást, szükség esetén mérete növelhető legyen. A lebeny zárásának feszülésmentesnek kell lennie. A hűtés a csontfűrés során elengedhetetlen, mivel csont-necrosis következik be, amennyiben a hőmérséklet a szövetben 47°C fölé emelkedik.[46]

Alveolusplasztika során a frakturált alveolus széleket el kell távolítani, ugyanis a mobilis csontpartikulumok keringés nélkül elhalnak, amely gyulladást idéznek elő, amely további csontmennyiség elvesztéséhez vezet. Az alveolus üregét óvatos kürettálással a gyulladt szövetektől, fogzacskó maradványaitól teljesen meg kell szabadítani.

A fog eltávolítását követően az extractio seb területén végzett minden olyan beavatkozás, amely a koagulum stabilizálását szolgálja, alveolus prezervációnak tekinthető. Extractio követően a fogmederbe kerülhet felszívódó kollagén szivacs, felszívódó cellulóz háló vagy szövet, zselatin mátrix, melyek a vérlemezkék aggregációját, adhézióját, a koagulum stabilizálását segítik. Ezután érdemes a szivacs stabilitása érdekében az ínszéleket varrattal rögzíteni, a papillákat visszafektetni, a képzett lebenyt feszülésmentesen zárni.

Különböző membránok is alkalmazhatók a terület lefedésére, a folyamat az irányított csontregeneráció (guided bone regeneration – GBR). A GBR a csontdefektusok helyreállítását jelenti. Membránok alkalmazásával a lényegesen nagyobb osztódási

rátával rendelkező hám és kötőszövet extractios üregbe történő burjánzása megakadályozható. Gátolják idegen anyagok alveolusba kerülését, ezáltal zavartalan körülményeket biztosítanak a gyógyulás során. Az alveolus üregében található koagulum membránnal történő fedése következtében a vérrög az üregben marad, zavartalan körülmények között képes szervülni. A stabilizált vérrög oszteokonduktivitása segíti a csont oszteogenetikus aktivitásával együtt az üreg csonttal történő feltöltődését.[47]

Elvárás a membránokkal szemben, hogy bioinert anyagok legyenek, ne zavarják a gyógyulást, védjék ki a hám és kötőszövet beburjánzását, jól adaptálhatók és formatartók legyenek, a gyógyulás teljes ideje alatt jelentsenek biztos alapot a rajta elhelyezkedő mucoperiostealis lebenyek. A membránokat a megfelelő stabilitás érdekében alaposan rögzíteni kell titán szegecsekkel, monocorticalis csavarokkal vagy varratokkal.

Alkalmazhatók felszívódó és nem felszívódó membránok. A nem felszívódó membránok közül a gyakorlatban a politetrafluoretilén (PTFE), és habosított PTFE (expanded PTFE - e-PTFE) membránok használatosak. Jellemzőjük, hogy nem degradálódnak, kiváló hosszútávú stabilitást biztosítanak, hátrányuk az eltávolítás miatti plusz műtéti beavatkozás. A gyakorlatban jó eredményeket tapasztalnak, azonban felszívódó membránokhoz hasonlítottnak gyakrabban fordulnak elő komplikációk, mint például a membrán feletti területen az ínyszövet szétnyílása következtében kialakuló gyulladás.[47][48]

Ezzel szemben a felszívódó membránok általános tulajdonságai, hogy bár egy műtéti beavatkozást igényelnek, önmagukban gyenge alapot biztosítanak és csak meghatározott ideig képesek védelmet biztosítani. Ez az időintervallum a technika fejlődésével jól kiszámíthatóvá, megbízhatóvá vált. A klinikumban gyakran csontpótló anyagokkal kombinálva alkalmazzák. Felszívódó membránok közül a természetes eredetű kollagénmembránok előnyös tulajdonságai, hogy a hemostázist serkentik, kemotaktikus hatást gyakorolnak a fibroblastokra és a mesenchymalis őssejtekre, amelyek a porózus felszínén képesek megtapadni. Emellett jól manipulálhatók, alacsony az antigenitás veszélye. Általános felszívódási idejük 4 hét. Szintetikus felszívódó membránok esetén forgalomban van politejsav és poliglikolsav tartalmú membrán. Ezen membránok barrierfunkciója 4-6 hétig áll fenn, a teljes felszívódási idő hosszú, amely során időnként számolni kell a sebgyógyulásra gyakorolt negatív hatással.[47][49][48]

Egyes kutatások arra mutattak rá, hogy vérzéscsillapító anyagok, membránok, csontgraftok nem járnak szignifikánsan jobb eredménnyel, mint a kíméletes fogeltávolítás.[50] Ez is azt igazolja, hogy a megfelelő extractios technika kulcsfontosságú az állcsontgerinc térfogatának megőrzése szempontjából.

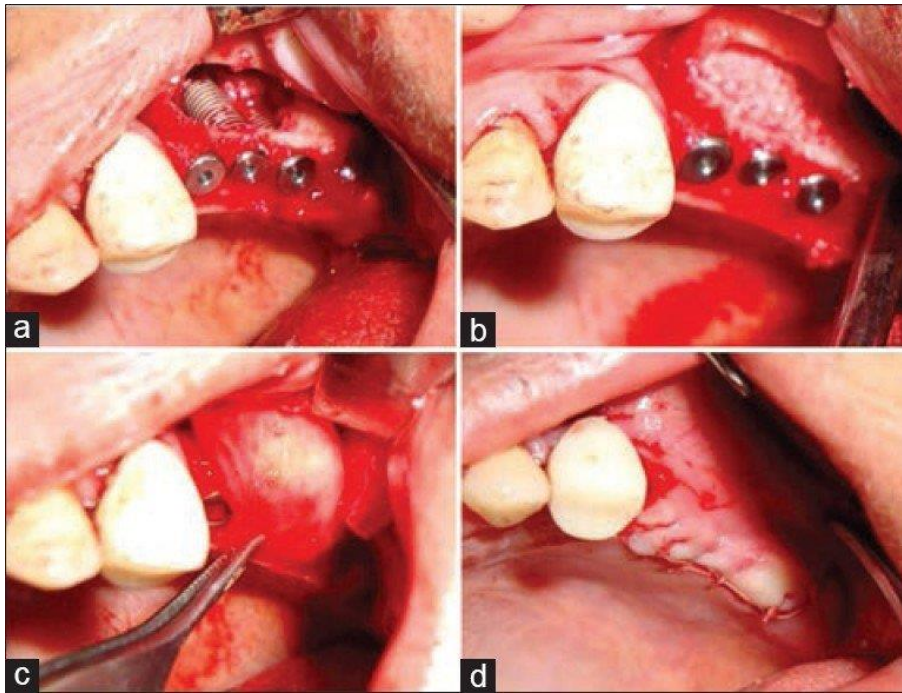
Fontos a páciens együttműködése a gyógyulás zavartalan lezajlása érdekében. A koagulum helyben tartása miatt kerülendő a szájban vákuum képzése. Az első hét során az apró, magvas ételek, tej és tejtermékek kerülésével, a gyógyuló terület óvatos, rendszeres tisztításával, a dohányzás és alkoholfogyasztás mellőzésével a gyulladás kialakulásának kockázata csökkenthető.

Klórhexidin-diglukonáttal (CHX) történő öblögetés kedvezően befolyásolhatja az extractios seb gyógyulását. Van Der Weijden és munkatársai a fogeltávolítást követő 3. naptól 30 napon át napi egyszer CHX használat mellett jobb gyógyulási eredményekről számoltak be.[34]

2.9 Irányított szövetregeneráció (Guided Bone Regeneration)

Irányított csontregeneráció (Guided Bone Regeneration) elnevezés a processus alveolaris csonthiányának helyreállítását jelenti. A GBR inkább szájsebészeti, implantológiai fogalom, míg a vele rokon GTR (guided tissue regeneration) jellemzően a parodontológia szakterülete, melynek célja az implantáció számára megfelelő szövetkínálat biztosítása. Korábbi vizsgálatok során megfigyelték, hogy GBR műtét során a keletkezett csontdefectust membránnal lefedve, biztosítva a csont zavartalan gyógyulását, a csontüregben 6-8 hónap múlva új csont képződése, az üreg csontos telődése látható. A membrán stabilizálja és védi a coagulumot. Irányított csont regeneráció során alkalmazott különböző membránok megakadályozzák a kötőszövet benövését a csontpótló területre, ezáltal a csontpótló anyag jobb minőségű szervülését teszik lehetővé. Használhatunk felszívódó (kollagén, PLA, PGA) és nem felszívódó (kofferdam gumi, cellulóz filterek, ePTFE, titánerősítésű teflon) membránokat. Fel nem szívódó membránok hátránya, hogy a csontos gyógyulás után a membrán eltávolítása egy második műtét alkalmával történik, mely plusz megterhelést jelent a páciens számára. A gyógyulás elengedhetetlen feltétele,

hogy a membránok a csontos regeneráció végéig stabilan helyükön maradjanak (10. ábra).



10. ábra GBR technika kollagén membrán és Bio-Oss csontpótló felhasználásával (SE FOK Dr.Gyulai-Gaál Szabolcs képanyaga):a:csontiány az implantátum körül.b:csontpótló in situ.c:kollagén membrán felhelyezése.d:per primam feszülésmentes sebzés

2.10 Csontpótlás alveolus prezervációja céljából

2.11 Irányított szövetpótlás

A tervezett szövetpótlás definíció szerint „minden biológiai mediátor vagy bioanyag felhasználásával történő beavatkozás, melynek célja a test szöveteinek regenerációja, ... az embriogenezis során kialakult eredeti biológiai állapotok visszaállítása, hegyszövettel történő regeneráció helyett eredeti fiziológiai tulajdonságokkal rendelkező új szövet képzése.”[54]

A csontpótlás tervezési fázisában hangsúly fektetendő a defektus és a helyére választott csontpótló anyag paramétereinek összevetésére, a megfelelő anyag és technika kiválasztására.[55][56] A sikeres szövetpótlás érdekében törekedni kell mind a

lágyszövet és keményszövetek közötti harmónia megteremtésére. tulajdonságainak optimális illesztésére.[57]

2.12 Történelmi áttekintés

A csontdefektusok helyreállítására való törekvés évezredekre visszatekintő múlttal rendelkezik. Már az újkőkori perui törzsek maradványait feltáró ásatások beszámoltak frontális lemezt pótló kovácsolt aranylemezről. Azték írásos maradványokban megtalálható a csonttörések terápiájaként szolgáló „ajánlás” a törvégek pontos illesztéséről és a csonthasításról, illetve az előbbieket sikertelensége esetén a canalisba történő fapálca illesztéséről.[57] Időszámításunk előtt 2000-ben sérülés következtében kialakult cranium defektust állati csonttal pótolnak. [57] Időszámításunk előtt 656-525-ből egyiptomi maradványok korukat messze meghaladóan, tiszta vasból készült, rezinnel ragasztott térdprotézisről adnak tanúbizonyságot. [57]

A csontátültetés úttörője Job van Meekeren sebész, aki 1668-ban először vitt véghez mai értelemben vett xenograft beültetést. Kutya koponyájából pótolta egy sérült katona craniumát, melyet később megpróbált eltávolítani, azonban a graft addigra integrálódott a koponya szövetébe.[58]

Az első autológ graftműtét elvégzése a német Philips von Walter nevéhez fűződik, aki szintén craniumot pótolta 1821-ben. [58]

Az első publikált autológ csontátültetés John Hunter skót sebészhez kapcsolható.

1842-ben Flourens megállapította, hogy a csonthártya osteogenetikus tulajdonságú és a gyógyulásban fontos szerepet játszik. 1867-ben az átültetett csont periosteumáról mutatta be Ollier, hogy osteogenetikus tulajdonságai megőrizhetők a megfelelő körülmények biztosításával. 1907-ben Axhausen számos vizsgálatot végzett, mely során a csontfelszíni életben maradt sejtek fontosságát, gyógyulásban, nekrotizált szövetek eltakarításában kivett jelentős szerepét tapasztalta. 1914-ben periosteum alatti sejtek átültetés utáni túléléséről számolt be Phemister. Tapasztalatai szerint a recipiens területéről tápanyag és oxigén juthat a felszíni osteogén sejtekhez, mely pár sejt életben maradását eredményezi.[59]

1891-ben végezték az első állcsontpótló műtétet autograft segítségével, amely Bardenheuer nevéhez fűződik. Koponya frontális lemezét használta fel nyél megtartásával. Szabad csont transzplantációt először a szájüregi területen 1900-ban hajtottak végre.[59]

Az őskorból számos lelet mutatja mai értelemben definiálva alloplast anyagok, arany, elefántcsont, tiszta vas beültetésének alkalmazását. A más fajból származó anyagokkal végzett beavatkozások nem megfelelő sterilizálása, illetve higiénés és terápiás feltételek hiányosságai miatt gyakran a páciens elvesztését jelentette. A 19. század végétől egyre nagyobb igény mutatkozott, hogy autogén és allogén csont helyett alternatív megoldást találjanak.[60]

1892-ben Dressmann alloplast csontpótlása során kalcium-foszfátot, vagyis gipszet használt a csont töltőanyagaként.[60]

Az először 1940-ben kipróbált, a mai napig kedvelt metilmetakrilát-sav, manapság fémhálók erősítésére, könnyebb rögzíthetőségére szolgál. 1960-ban Selye és munkatársai üvegcsöveket implantáltak patkányok bőre alá, ahonnan 60 nap elteltével csontot, porcot és hemopoetikus szövetet sikerült kimutatniuk. 1969-ben Winter és Simpson malacokba subcutan helyezett polihidroxietilmetakrilát (poliHEMA) implantátum körül kezdeti kalcifikációt után csontképződést tapasztaltak. Patkányokba subcutan helyezett poliHEMA implantátum esetén is megfigyeltek kalcifikációt.[61]

Az alloplasztikus anyagok csontpótlás céljára való felhasználásának elindulása a huszadik század második felére datálható: kalcium-szulfát 1961, trikalcium-foszfát 1972, hidroxi-apatit 1977.[58][60][62]

A mai napig gold standardnak tartott autograft kiváltása céljából jelenleg is intenzív kutatások folynak. Sikeres vizsgálatok számolnak be különböző növekedési faktorok használatáról, illetve laboratóriumi körülmények mellett saját mesenchymalis őssejtekkel ellátott csontpótló anyagok fejlesztéséről.[63]

2.13 Csontpótló anyagok csoportosítása és tulajdonságaik

A csontpótló anyagok csontképző tulajdonságuk alapján lehetnek oszteokonduktív, oszteoinduktív, oszteogenetikus hatásúak. Az anyag származása, készítésének módja szerint természetes eredetű anyagok csoportjába tartozik a saját testből nyert, autograft, más, de azonos fajba tartozó egyedből származó allograft, más fajba tartozó egyedből kinyert xenograft. Szintetikus eredetűek az alloplastikus anyagok.

Oszteokonduktív, azaz a csontképződéshez vázat biztosító tulajdonságokért a fehérje mátrix és az ásványi anyagok felelősek. Vázat biztosító tulajdonsággal rendelkezik minden csontpótló anyag.[61][64][47]

Az oszteoinduktivitás a csontképződés megindításáért felelős növekedési faktorokat tartalmazó anyagok jellemzője. Ez a tulajdonság már szűkebb csoportot érint, amennyiben a csontpótló anyagokat önmagukban vizsgáljuk. Oszteoinduktív hatás jellemzi az autológ csontot, az allograftot és azon kompozitokat, kerámiákat, amelyek polilaktát és hidroxil-apatit-szemcséket tartalmaznak.[65] A gyakorlatban az oszteoinduktív eljárás növekedési faktorai az oszteokonduktív elv révén nyújtott váz kiegészítésével történik.[64][55] Oszteoinduktív hatású tulajdonságai miatt használt anyagok a vérlemezke-gazdag plazma (platelet rich plasma – PRP), az enamel mátrix derivátum (EMD), a szérum albumin.

Oszteogenezis a csontképződés teljes folyamatának elősegítését jelenti, amely magában foglalja a felület, a növekedési faktorok, mesenchymalis őssejtek és osteoblastok biztosítását egyaránt. A gyakorlatban kész csontblokk átültetésével érhető el, emellett rendelkezik oszteogenetikus hatással a sajátcsont őrlemény is.

Egyes szerzők megkülönböztetnek oszteopromotív hatást bizonyos esetekben. A behelyezett, önmagában oszteoindukciós hatással nem rendelkező anyag serketeni képes gyenge oszteoinduktív hatású csontpótló anyagok alkalmazása esetén a csontképződés folyamatainak beindulását.[66]

2.13.1 Az ideális csontpótló anyag

Az ideális csontpótló anyag elsősorban biokompatibilis, azaz fiziológias kapcsolat jön létre a recipiens szövet és a csontpótló anyag között. Struktúrája a csonthoz hasonló, kitölti a rendelkezésre álló teret, ideális mátrixképző tulajdonsága, megfelelő környezetet nyújt angiogenezishez. Bizonyos idő elteltével biodegradábilis, helyét újonnan képződött csont veszi át, a fertőzések átvitelének megelőzésének érdekében sterilizálható. Emellett szempont még, hogy az ideális csontpótló anyag nonkonduktív, készen kapható, könnyen applikálható, és költséghatékony is legyen.[58][60][67]

Minden szempontból ideális anyag bár nem létezik, számos megfelelő eredményt mutató csontpótló anyag áll rendelkezésre.

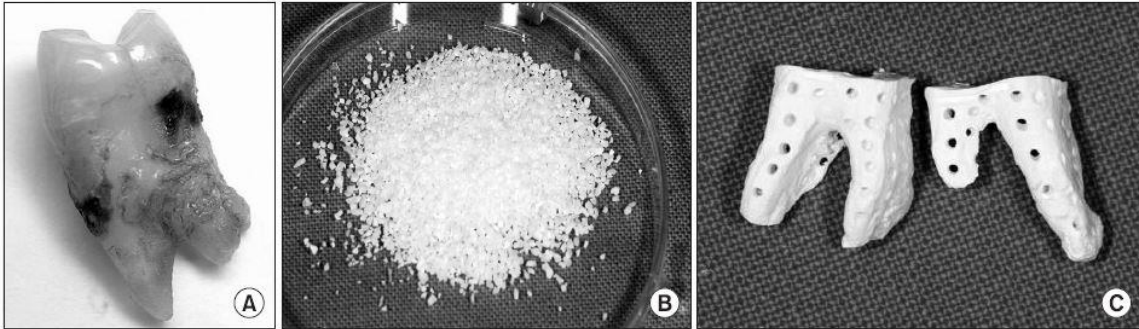
2.13.2 Autograftok

Az autograftokat tartják még manapság is a csontpótló anyagok gold standardjének a biokompatibilitása, osteokonduktív, osteoinduktív, osteogenetikus tulajdonságai, valamint az antigenitás hiánya miatt.

Autograftok csoportjába tartozik az autogén fog csontblokk (autogenous tooth bone graft material - AutoBT), a saját testből kinyert csontforgács és az autogén csontblokk.

2.13.3 AutoBT

A viszonylag új technikának számító Auto BT használata során az eltávolításra ítélt fog kerül újrafelhasználásra alveolus prezerváció céljából. Az extrahált fogat a felhasználás előtt elő kell készíteni. Első lépésként 75 %-os alkohol fürdőben fertőtlenítik, csíramentesítik a felhasználni szánt fogat, majd dekoronálásra és a tapadó kötőszövet eltávolítására kerül sor. Ezt követően desztillált vízzel mossák át, melyet dehidratálás, zsírtalanítás, fagyasztva szárítás és etilén-oxid gázos sterilizálás követ. Vákuum előidézése melletti fagyasztva szárítás, azaz liofilizálás során a maradék víztartalom is eltávolításra kerül. Az eljárás előnye, hogy nem lép fel zsugorodás vagy más szerkezetmódosulás. Az etilén-oxid gázos sterilizálás alacsony hőmérsékleten történik, magas hatékonyságú, baktericid, virucid és sporocid hatású. Sterilizáló kamrában, 30-50°C között történő, nem korrozív beavatkozás. [68] Ezt követően készülhet el belőle a kívánt forma.



11. ábra AutoBT A: eltávolított fog, B: őrlemény formátum, C: defektus helyére tervezett blokk

A felhasználási céltól függően lehet szó granulátumról 0,5 – 1 mm-es szemcseméretben vagy a defektus helyére tervezett blokkokról (11. ábra). A blokk előnye, hogy az alveolusba tökéletesen beleillik, míg a granulátum jól tömöríthető. Egy dél-koreai kutatás során a pótolts területen a lebenyt per primam zárták, nagy kiterjedésű defektus esetén a graft védelmére felszívódó membránt is alkalmaztak.[69]

2.13.4 Autogén csontgraft

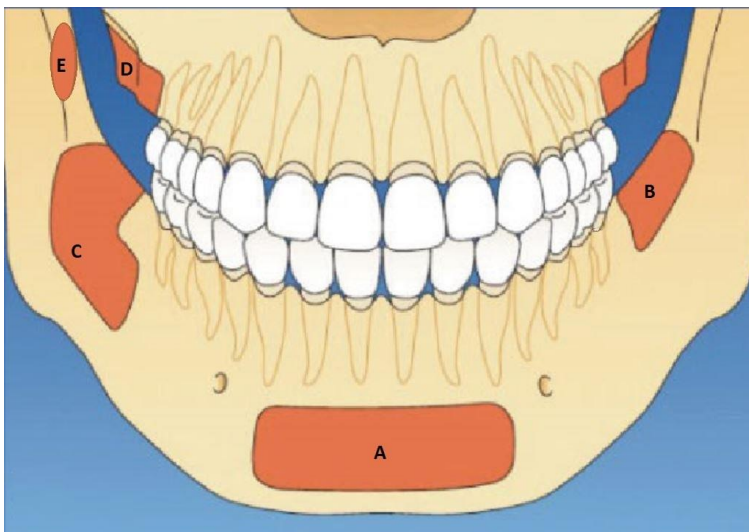
Az autogén csont oszteogenetikus hatású azon túl, hogy felszint biztosít, növekedési faktorokat is tartalmaz. Egyes szerzők szerint hátrányának tekinthető, hogy a csontforgács veszíthet osteogenetikus tulajdonságából a mechanikai behatás és levegővel való érintkezés következtében.[70] Valódi osteogenetikus hatást a szabad csontátültetéssel érhetünk el.[71]

A csontkinyerésre számos eszköz áll rendelkezésre. Történhet csontkaparóval, gömbfúróval, vésővel, melyekhez csontszűrőt használva könnyen összegyűjthetővé válik a csontkaparék, csontszilánk. Azonban ezáltal a graftba mikrobiológiai ágensek kerülésének lehetősége is nő.[70] Trepán fúróval, sagittális csontfűrészszel már nagyobb mennyiségű csont gyűjthető. Ezekben az esetekben a donor terület morbiditása nagyobb, a gyógyulás elhúzódhat. A minimalinvazív piezoelektromos eszközökkel történő csontgyűjtés lehetőséget biztosít nagyobb mennyiségű spongiosa kinyerésére és a

gyógyulás körülményeit is javítja. A crista iliaca területéről spongiosus állomány gyűjthető csontblokk eltávolítása után Volkmann-kanállal.[22][72]

Attól függően, hogy milyen minőségű és mennyiségű csontra van szükség, lehet szó extraorális vagy intraorális csontfeltárási módról. A donorcsontról lehet tisztán corticalis, spongiosus, vagy vegyesen corticospongiosus szerkezetű. A donorterületek szerkezetének ismerete révén meghatározott, mely területről milyen típusú csont gyűjthető, azonban egyéni variancia felléphet.[73][74]

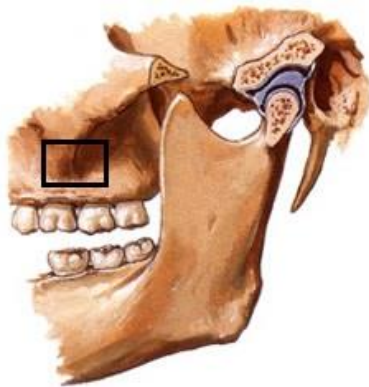
Az intraorális feltárásból nyert donorcsontról nyerhető a symphysis mandibulae, a corpus és ramus mandibulae, a trigonum retromolare mandibulae, a crista zygomaticoalveolaris, a tuber maxillae, a processus coronoideus, a torus mandibulae et maxillae területéről (12. ábra).[71]



12. ábra Intraorális donorterületek I. (A: symphysis mandibulae, B: trigonum retromolare, C: corpus mandibulae, D: tuber maxillae, E: ramus mandibulae)

Intraorálisan leggyakrabban a symphysis mandibulae területéről történik csontvétel. Bár gyakran limitáltak a lehetőségek, ezen régióból 21x10x7mm-es maximális blokk nyerhető. Corticospongiosus tulajdonsága miatt kedvező a mindennapi csontpótló eljárások, orbita korrekciós műtétek vagy arcüreg augmentáció kivitelezésére.[75]

A ramus mandibulae és a trigonum retromolare mandubulae területéről relatíve könnyen nyerhető csont. Előnye, hogy intraorális feltárás révén nincs szó plusz műtéti területről, kedvezőbb a gyógyulás, kevesebb a komplikáció. Hátránya azonban, hogy főként a rosszabb felszívódással járó corticalis csont nyerhető. A nyert csont lehet blokk és csontforgács egyaránt. Felhasználható augmentációra, főként, ha ez a mandibula sorvégi területén történik és egy műtéti terület kialakításával megoldható a csontvétel és implantáció. A blokk akár 35mm-es is lehet, de az idegképlet és fogak közelsége miatt átlagosan ennél kisebbre van lehetőség (12. ábra). A donorcsont méretével párhuzamosan a komplikációk is fokozódnak, amelyek vérzés, n. alveolaris inferior és n. lingualis sérülés, illetve a mandibula törése lehetnek.[71]



13. ábra Intraorális donorterületek II. (négyzet: crista zygomaticoalveolaris)

A crista zygomaticoalveolaris területéről kis mennyiségű csont nyerhető. A maxilla első molaris fogai felett található területről származó corticalis csont felhasználható alveolus prezervációra, kis mértékű arcüreg augmentációra (13. ábra).

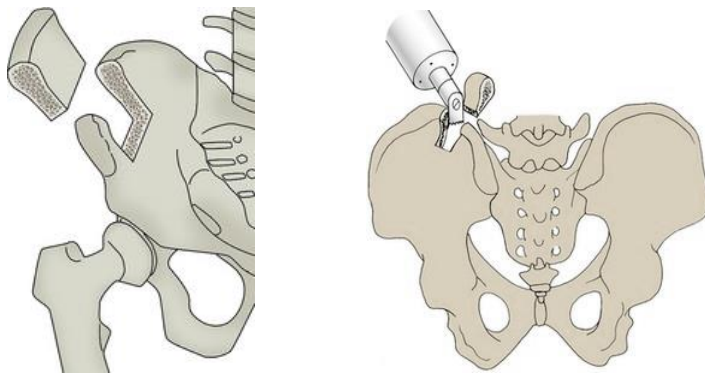
A tuber maxillae spongiosus csont kinyerésére szintén alkalmas terület. Arcüregemelés esetén a lebeny meghosszabbításával könnyedén elérhető donorterület. Az innen származó spongiosus csont gyorsabb felszívódású, ezért érdemes túldimenzionálni a donorcsont mennyiségét és együttesen alkalmazni más csontpótló anyaggal.[71][76]

Extraorális donor területek esetén intraorális területekhez viszonyítva nagyobb mennyiségű csont nyerhető, melynek a szájüregi területről származó csonthoz képest

magasabb a spongiosus/corticalis aránya. Azonban a műtét csak fekvő osztályon, maxillofacialis szájsebész szakorvos által végezhető. A páciens számára nehezítő tényező a megnyúlt gyógyulási idő, több műtéti seb, jelentősen nagyobb posztoperatív fájdalom. Akkor indikált, amennyiben a szájüregből nem nyerhető biztonsággal elegendő csont.

A leggyakoribb extraorális donor terület a crista iliaca anterior superior. Előnyének tekinthető jó kiszámíthatóságú, nagy mennyiségben corticospongiosus csont. Fontos szempont a spongiosa aránya, mivel a lazább szerkezete jobb vérellátású struktúrát jelent, több sejtet tartalmaz, mely által oszteogenetikus tulajdonságai jobbak. A kinyert csontot legtöbbször mandibula és maxilla nagymértékű destrukciójának helyreállításra használják. Komplikációként felléphet hematoma, seroma, ideg- és érsérülések, crista ilei fractura, perforatio peritonei, fertőzés, fájdalom. A morbiditás csökkenthető piezosebészi kézidarab alkalmazásával, posztoperatív gondozás, drain használatával.[72][77]

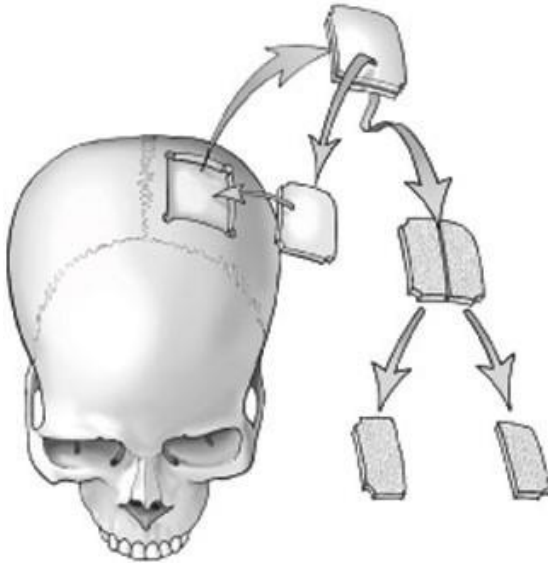
Extraorális donor terület a crista iliaca posterior egyaránt. Nagy kiterjedésű maxillofacialis defektusok rehabilitációja esetén alkalmazzák, a területről corticospongiosus csont nyerhető. A morbiditás alacsonyabb, a hematoma képződésének valószínűsége kisebb, mint crista iliaca anterior superior területéről vett csont esetén (14. ábra).[71]



14. ábra: Extraorális donorterület I. Crista iliaca anterior et posterior

A calvariából többnyire corticalis csont szerezhető kevés spongiosus állománnyal. Legalkalmasabb műtéti terület a parietalis csont, a szivacsos réteg ezen a területen a legvastagabb a többi területhez képest (15. ábra). Főleg a járomcsont és az orbita helyreállítása szempontjából kedvező. A kinyert terület 4x4 cm-es terület lehet 5 mm

vastagságban. Az idegi képletek miatt különös óvatosságot és megfelelő kórházi körülményeket igényel, a morbiditás ezek betartásával alacsony. [71]



15. ábra Extraoralis donorterület II. Calvaria parietalis területe. Csont eltávolítása a donorhelyről, csontblokk formálása

Extraorális donor terület a proximális tibia is. Bár idős páciensekben nehezen megjósolható minősége a zsírszövet-lerakódás miatt, kis mennyiségű szivacsos csont fontos forrásának tekinthető. Alacsony morbiditása és járóbeteg ellátás keretein belüli kivitelezhetősége miatt népszerű beavatkozássá vált. A szerzett csont felhasználható arcüreg augmentációjára, állcsontgerinc helyreállítására. [71][78]

Nagy mennyiségű corticalis csont nyerhető a proximalis ulna területéről. A crista iliaca műtétnél alacsonyabb postoperatív fájdalom miatt kedvelt donorterület, az alacsony morbiditás miatt a calvarium területéről nyert csont biztonság alternatívája. A területről maximálisan 5 cm hosszú 1x1cm csontdarab nyerhető. Kedvelt donorterület, bár a spongiosus állomány mennyiségének megjósolhatósága nehéz. [71][77]

A kinyert autológ csontot a felhasználásig megfelelő körülmények között kell tartani a sejtek életképességének megőrzése szempontjából. Egyes szerzők szerint a graftot fiziológias sóoldatban kell tartani, mert 20 perc szabad levegőn eltöltött idő után romlik a graft osteogenetikus tulajdonsága. Más szerzők vérben, vagy fiziológias sóoldatos

gézlapban történő tárolást ajánlanak.[70] Alveolus prezervációra alkalmas őrleményt a blokkban eltávolított csontból csontmalom alkalmazásával nyerhetünk.

2.13.5 Allograftok

Az allograftok a csontpótlás elterjedésével és fejlődésével egyre nagyobb hangsúlyt kapnak. Allograftnak nevezzük a fajon belüli másik egyedből származó transzplantálandó szövetet. Oszteokonduktív tulajdonságuk mellett növekedést elősegítő faktorokat is tartalmaznak, tehát oszteoinduktív hatás is jellemzi az allograftokat.

Megkülönböztetünk friss és friss fagyasztott, fagyasztva szárított, és demineralizált fagyasztva szárított allograftokat. Ezek közül a fogászatban, illetve alveolus prezervációra a demineralizált, fagyasztva szárított allograftot (demineralised freeze-dried bone matrix – DFDBM) és fagyasztva szárított allograftot (freeze-dried bone matrix – FDBM) alkalmaznak.

A DFDBM és FDBM csontbankokból származnak. A donorcsont előkészítése során különös gondot kell fordítanak az immunológiai válaszreakciók kiváltásáért felelős felszíni antigének, a graftban található vírusok, baktériumok átvitelének kiküszöbölésére.

Legelterjedtebb sterilizálási mechanizmus az anyag nevében is benne foglalt fagyasztva szárítás. A folyamat során az oszteokonduktivitásért felelős mechanikai tulajdonságok nem változnak, a fehérjetartalomú növekedési faktorok, sejtek módosulnak, denaturálódnak. Az így előkészített graftok elveszítik oszteogenetikus hatásukat. Számos kutatás szerint a DFDBM képes megőrizni oszteoinduktív hatását, sikerült BMP-t kimutatni az így előkészített csontpótló graftból. A FDBM oszteoinduktív tulajdonsága vitatott a szakirodalomban. Egyes szerzők az előkészítés során megmaradt, átépülés során felszabaduló lokálisan magas kalcium-ion szintnek tulajdonítanak kis fokú osteoinduktív hatást.[70][79][80][81]

Az allograft készítmények készen kaphatók, nem jelent a páciens számára plusz műtéti területet. Humán származásából adóan szerkezete hasonlít a recipiens csontra, az integráció bár időben elnyújtott és nagyobb mennyiségben mutatható ki gyulladásosejt,

hasonlít a corticalis csont integrációjához.[82] Kaphatók különböző formában, mint zselé, por, csík, granulátum, blokk, amelyek a gyakorlatban felhasználásra kerülnek mind önmagukban, mind oszteoinduktív anyaggal kombinációban kerülnek felhasználásra. Alveolus prezervációra őrlemény formában vérrel, saját csonttal, PRP-vel, szérum albumin bevonattal alkalmazzák.

2.13.6 Humán szérum albuminnal bevont csont allograft, Bone Albumin®

Az elmúlt évek tudományos kutatásainak hála a mindennapi használat szempontjából elérhetőbbé váltak a különböző bevonatú csont allograftok. Előállításuk módszerei sokat fejlődtek az utóbbi időben.[3] [46]

Lyophilizált csont allograftokat úgynevezett fagyasztva-szárítás technikájával állítják elő. A technika hátránya, hogy a csontgraft elveszíti csontképző hatását. Az eljárás során az allograft felszínén található élő osteogen sejtek elhalnak, az osteoinductív hatású fehérjék denaturálódnak. Az eredeti vagy ahhoz hasonló felszíni fehérjestruktúra helyreállításával, a graftok fehérjékkel történő bevonásával helyreállíthatjuk azok csontképző jellegét.

2.13.7 Xenograftok

Xenograftnak a fajok közötti transzplantátumokat nevezzük. Természetes eredetű, más fajtól származó csontpótlók a gyakorlatban leggyakrabban szarvasmarha, sertés eredetűek. Oszteokonduktív hatású készítmények, amiben a porozitásuknak, mikro- és makrostruktúrájuknak fontos szerepe van. A marhacsontkészítmények porozitása, mátrix mineralizáltsága hasonló a humán csontéhoz, amely kedvez a sejtek megtapadásának, erek betörésének. A xenograftok könnyen elérhetőek, nagy mennyiségben állnak rendelkezésre, donor helyi morbiditással nem kell számolni, biztonságos anyagok, deproteináltak és zsírtalanítottak, így alkalmazásuk esetén immunválasz kialakításának valószínűsége rendkívül alacsony. Az előkészítésük során oszteoinduktív hatásuk károsodik, így hosszú degradációs idő jellemzi őket.[83]

A klinikumban autológ csontgrafttal keverten kompozit graftként, vérrel vagy PRP-vel kombinálva helyezik a recipiens területre.[73]

2.13.8 Fitogén eredetű csontpótló anyagok

Anyagtani szempontból a kalcium-foszfát-kerámiák közé sorolható, természetes eredete miatt azonban a fitogén csoportba tartozik a korallból nyert, majd feldolgozott csontpótló anyag.[47] A természetes eredetű korall porozitása nagyban hasonlít a csont szerkezetéhez. Immunológiai reakciót az autoklávban történő kezelés miatt nem vált ki, biztonságos a használata. Elérhető mind blokk, mint granulátum formában. Alveolus prezervációra az őrlemény forma használható, előnyös tulajdonsága, hogy jól adaptálható, jól kontúrozható, alacsony postoperatciós szövődményről számoltak be.[73][84]

2.13.9 Alloplastikus csontpótló anyagok

Számos alloplastikus anyag áll rendelkezésre csontpótló anyagok esetén. Ezek fő tulajdonságai, hogy oszteokonduktívak, azaz felszínként szolgálnak az osteoblastok, fibroblastok megtapadásához. Egyes források szerint oszteoinduktív hatás is jellemző lehet rájuk. Más esetekben oszteoinduktív tulajdonságok javítására kombinációs alkalmazást ajánlanak. Előnyüknek tekinthető, hogy nagy mennyiségben rendelkezésre állnak, nincs donor helyi morbiditás. Azonban a biomechanikai tulajdonságuk általában kifogásolható, az integráció során léphetnek fel komplikációk. Alloplastikus csontpótlók kerámia alapú anyagai közé sorolható a kalcium-szulfát, bioaktív üveg kerámiák, kalcium-foszfát kerámiák.[82]

2.13.9.1 Kalcium szulfát

Már az 1800-as évekből ismert eset kalcium-szulfát alkalmazásáról. A gipsz jellemzői, hogy biokompatibilis, képes felszívódni, nincs csontregenerációt befolyásoló hatása, olcsó és könnyen sterilizálható. Bár jól utánozza a természetes csont felszívódási folyamatát, hátránya a rövid, 1-2 hónapos reszorpciós idő, amely a biomechanikai tulajdonságok romlásával jár, így a terhelhetőség is nehézségekbe ütközik. Felhasználást tekintve alkalmazzák oszteoinduktív anyagok és antibiotikumok vivőanyagaként,

csontcysták kezelésére, azonban jelentősebb terhelésnek kitett területek pótlására nem ajánlják.[60][83][85]

2.13.9.2 Bioüveg kerámiák

A bioüveg szilikát bázisú, bioaktív anyag. Bioaktivitás miatt nem csak fizikai, hanem kémiai kapcsolat is kialakul a csontpótló és a csontszövet között. A vizes közegben kialakuló hidroxil-karbonát-apatit képes kötődni a recipiens csont felszínéhez, amely jó direkt kapcsolatot képez. Biomechanikai tulajdonságai, a morzsolódási hajlam és az elasztikussága megnehezíti és korlátozza használatát, gyakran kombinációban alkalmazzák polimetilmetakriláttal, HA hozzáadásával. Vizsgálatok szerint segíti a mineralizáció megindulását, azonban a helyi toxicitás miatt nem terjedt el a gyakorlatban.[65][86]

2.13.9.3 Kalcium-foszfát kerámiák

A szintetikus kalcium-foszfát-kerámiák közé tartozik a trikálcium-foszfát (TCP) és a hidroxil-apatit (HA).

A szintetikus HA szinterezéssel, hő-és nyomáskezeléssel készül amorf HA-ból. Az előállítás során nyeri el kristályos, porózus szerkezetét. Felülete kedvező a sejtek megtapadása szempontjából, azonban morzsolódik, így a terhelhetősége akadályokba ütközhet. Csekélyebb felszívódás jellemzi, mint a TCP-t.[83]

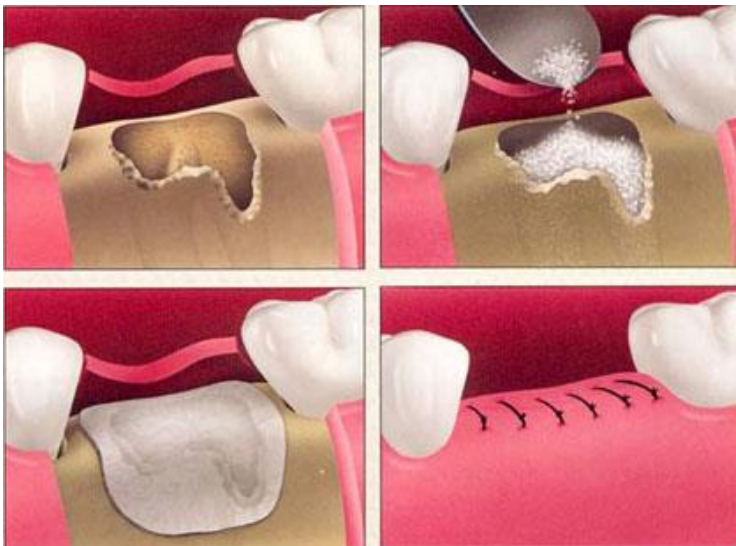
A TCP egy ásványi sóból szinterezéssel előállított csontpótló anyag. Fontos tulajdonsága a HA-hoz viszonyított jelentősebb felszívódása, a pórusok méretének diverzitása.[60] A nagyobb pórusokat az osteoclastok miatt, míg a kisebbeket a citokineket sekretáló vérlemezkék, fehérvérsejtek megtapadása segítése miatt alakítanak ki.[65]

Kereskedelmi forgalomban a kerámiák injektálható formában, fázistiszta β -trikalcium-foszfát készítményként, illetve vegyítetten, 90% HA-ból és 10% TCP-ből álló blokk, granulátum formában egyaránt.[87][88] A β -TCP előnye, hogy rendkívül porózus szerkezete hasonlít a spongiusos állományhoz, ezáltal a felszívódása könnyebben megy

végbe. A kalcium-foszfát kerámiákat alkalmazzák oszteoinduktív ágensek vivőanyagként, felhasználhatók alveolus prezervációra, augmentációra egyaránt.[88]

2.14 Felhasználási lehetőségek és eredmények

A csontpótló anyagok a gyakorlatban más anyagok kombinációjával kerülnek legtöbbször alkalmazásra. Az oszteoinduktív tulajdonságok javítására PRP-vel, albuminnal, illetve saját csontgranulátummal keverten használják fel őket. A GBR technika csontpótló anyagokkal történő kombinációja elterjedt, jó eredményekkel szolgáló beavatkozás (16. ábra).



16. ábra Alveolus prezerváció: csontpótló anyaggal kombinált GBR technika

AutoBT alkalmazását ajánlja egy kutatás alveolus prezervációra GBR technikával kiegészítve. A vizsgálat alapján a 4 hetes extractios üregbe helyeztek autoBT blokk, illetve granulátumot. Kollagén membránnal került fedésre a csontpótló anyag. Öt hónap elteltével a területet implantálás miatt felnyitották, és megfelelően csontosodott területet kaptak mindkét típusú autoBT esetén.[89]

Autograftok alkalmazása számos vizsgálat tárgyát képezi. A corticalis és spongiosus állomány felhasználását hasonlította össze egy kutatás. A keményebb corticalis vaszkularizációja a lazább szerkezetű spongiosus állományhoz képest nehezebben zajlik

le. A behelyezés után 6 hónappal vizsgálatot végeztek, mely során azt tapasztalták, hogy a corticalis csont 40-50%-kal gyengébb a saját csonthoz képest, melyet az erek nehezített inváziójának tulajdonítottak. Spongiosus állomány esetén kezdetben puhább, gyengébb csontot figyeltek meg, mely idővel képes volt megfelelően mineralizálódni, kellő stabilitást biztosítani. Mindkét típusú granulát GBR technikával történő alkalmazása esetén hosszútávon azonban hasonló eredményeket figyeltek meg és mindkét típusú anyagot alkalmasnak tartják alveolus prezervációra. A kellő keménységű csont kialakulása közti időbeli eltérés ezalapján az implantáció időpontját határozza meg, csontminőségbeli különbséget nem jelent.[90]

Allograftokat összehasonlító számos kutatás található a szakirodalomban. Foglalkoztak a FDBM és DFDBM eredményeinek összevetésével. Egyik esetben sem találtak szignifikáns különbségeket, mindkét típusú allograft megfelelő eredményeket hozott alveolus prezerváció esetén.[79]

Boyan és munkatársai az EMD és DFDBM együttes alkalmazásának eredményét vizsgálták. A vizsgálat kimutatta, hogy az EMD valóban serkenti a DFDBM által indukált csontképződést, azonban szükséges egy küszöbmennyiség biztosítása.[66]

Humán szérum albuminnal bevont allograft örlemény integrációját vizsgáló kutatást végeztek a Semmelweis Egyetem Orális Diagnosztikai Tanszék Dento-alveolaris Sebészeti Osztályán. A magyar szabadalommal védett szérum albuminnal bevont csont allograftot, a BoneAlbumint marha eredetű xenografttal hasonlították össze. A vizsgálat során az albumin bevonattal ellátott allograft esetén jobb szöveti integrációt, szignifikánsan alacsonyabb posztoperatív fájdalmat tapasztaltak. Emellett a csontpótló területek telődését viszonyították a spontán gyógyuló extractio üregekhez. A csontpótló anyaggal ellátott területeken jobb telődést tapasztaltak, mint a kontroll csoport esetén, amely szintén igazolja az alveolus prezerváció szükségességét.

Marha eredetű xenograftot hasonlított össze egy olasz kutatócsoport az üresen hagyott alveolus gyógyulásával, majd implantátum beültetésének körülményeivel. Arra a területre, amelyet elláttak csontpótló anyaggal, az esetek 7%-ában volt szükséges az implantátum behelyezésekor további csontpótló anyag behelyezése. Az üresen hagyott alveolus gyógyulása utáni területre kerülő implantátum beültetésekor azonban 58%-ban volt szükség csontpótlásra. Továbbá a behelyezett implantátumok sikerességében

figyeltek meg különbséget. A korábban alveolus prezerváción átesett terület esetén a sikeresség magasabb volt, mint a spontán gyógyuló területek során.[91] Az alveolus prezervációval tehát csökkenthető a későbbi implantációs beavatkozás komplikációja, ideje, szövődményei, költsége.

Kivovics és munkatársai sertés eredetű xenograftal feltöltött alveolusból vett mintát. Megfigyelhető volt újonnan képződött csont és gyulladásmentes, kötőszövet által körülvevett graft egyaránt. Az újonnan képződött csontot az eredeti csonthoz hasonlították. A kutatások alapján a xenograft hatással van a csontképződésre, mely számos tulajdonságban eltérő újonnan képződött csontot eredményezett. A xenograft kollagén membránnal együttes alkalmazása megfelelőnek bizonyult alveolus prezervációra, a vertikális és horizontális dimenziók megőrzése kivitelezhető általa. Emellett megfelelő csontmennyiséget nyújt implantáció számára.[45]

Crespi és munkatársai alloplastikus anyagokat hasonlítottak össze. Magnéziummal dúsított HA (MHA) és kalcium-szulfát felhasználásával prezervált területeket viszonyították a spontán gyógyuló alveolushoz. Vertikális dimenziót tekintve szignifikánsan magasabb értékeket tapasztaltak mindkét csontpótolt területen, amely az alveolus prezerváció szükségességét igazolja. Megfigyelék minden csontpótolt területen új csont képződését. A gipsz esetén alacsonyabb reziduális csontpótló anyagot találtak, mint az MHA-val kezelt területen, ugyanakkor a gipsz esetén alacsonyabb vertikális dimenziót értek el, mint az MHA alkalmazása során. A tapasztaltak jól igazolják az anyagok tulajdonságai alapján várt eredményt.[92]

Ugyanezen munkacsoport összehasonlítást végzett MHA, kalcium-szulfát és sertés eredetű xenograft alkalmazása esetén. A prezervált területre a gyógyulási idő elteltével implantátumot helyeztek, majd három hónap elteltével ideiglenes restauráció került az implantátumokra. A csontveszteség a legkisebb a kalcium-szulfát esetén volt, bár szignifikáns különbséget nem találtak a három anyag között, mint megfelelő eredményt hozott.[74]

Fázistiszta β TCP-vel alveolust töltött fel, majd a gyógyulási idő elteltével implantátum behelyezésekor vett biopsziát a területről egy nemzetközi kutatócsoport. A minták szövettani vizsgálata alapján kifejezett csontképződést, jelentős graft felszívódást és kiváló primer stabilitást tapasztaltak. Továbbá arra a megállapításra jutottak, hogy

polilaktáttal bevont β TCP segíti a csontképződést, amellett, hogy jól manipulálható anyag és ideális porozitással rendelkezik a csontbenövéshez.[93]

DFDBM és bioüveg összehasonlítását végezte egy amerikai csoport alveolus prezerváció során. Arra a következtetésre jutottak, hogy bár szignifikáns eredményt nem találtak, a bioüveg oszteokonduktív tulajdonsága mellett pozitív hatást gyakorolt a csontképződésre és felszívódása is nagyobb mértékű volt a DFDBM-mel szemben.[94]

Laboratóriumi körülmények között már Yang és munkatársai kiváló eredményekről számoltak be szarvasmarha eredetű xenograft őssejtekkel kombinációban történő alkalmazásról.[95]

3 Célkitűzések

1. Összehasonlító vizsgálatot kívántunk végezni a impactált alsó bölcsességfog műtéti eltávolítása utáni sebgyógyulását és az azt kísérő fájdalom nagyságát illetően.
2. Posztoperatív CBCT vizsgálattal kívántuk meghatározni a csont újraképződés folyamatát a kontroll a xenograft és az albuminnal bevont graft alkalmazását követően.
3. Posztoperatív CBCT vizsgálattal kívántuk meghatározni az alveolus prezerváció szerepét a második nagyírló disztális felszínén kialakuló csonttasak képződésre.
4. Posztoperatív mikromorfológiai vizsgálattal kívántuk meghatározni a kontroll a xenograft és az albuminnal bevont graft alkalmazása utáni újcsont jellemzőit.
5. Esettanulmány kapcsán endodontiai fúziós képet kívántunk készíteni.

4 Módszerek

4.1 Alveolus prezerváció vizsgálata serum albumin bevonatú allografftal

A vizsgálat célja a bölcsesség fog sculptio után végzett alveolus prezerváció vizsgálata különböző csontpótló anyagok alkalmazásával. A cél az újcsontképződés idejének meghatározása és a csontátépülés (remodelling) monitorozása volt a különböző anyagok felhasználásával. [92]

4.2 Anyag és Módszer

A vizsgálat kettős vak random, prospektív módon történt. Alapul a split-mouth metódust vettük. Impaktált, mucosával teljesen fedett bölcsességfogakat randomizáltunk a csoportokba. A kontroll csoportban az alveolus prezerváció nem történt. Az egyik

csoportban alveolus prezervációt végeztünk bovine xenograft (Bio-Oss®, Geistlich, Wolhusen, Switzerland) csontpótlóval, a másik csoportban pedig humán serum albumin bevonatú allografftal (BoneAlbumin, OrthoSera Kft, Budapest, Magyarország). Minden esetben a kiválasztott anyag randomizáltan került felhasználásra, az operációt végző sebész tudta nélkül. Minden csoportban 16 beavatkozás elvégzését terveztük. [94][95][97]

A vizsgálat 24 beteg bevonásával történt, életkori megoszlásban $22,57 \pm 1,93$ éves korosztályban.

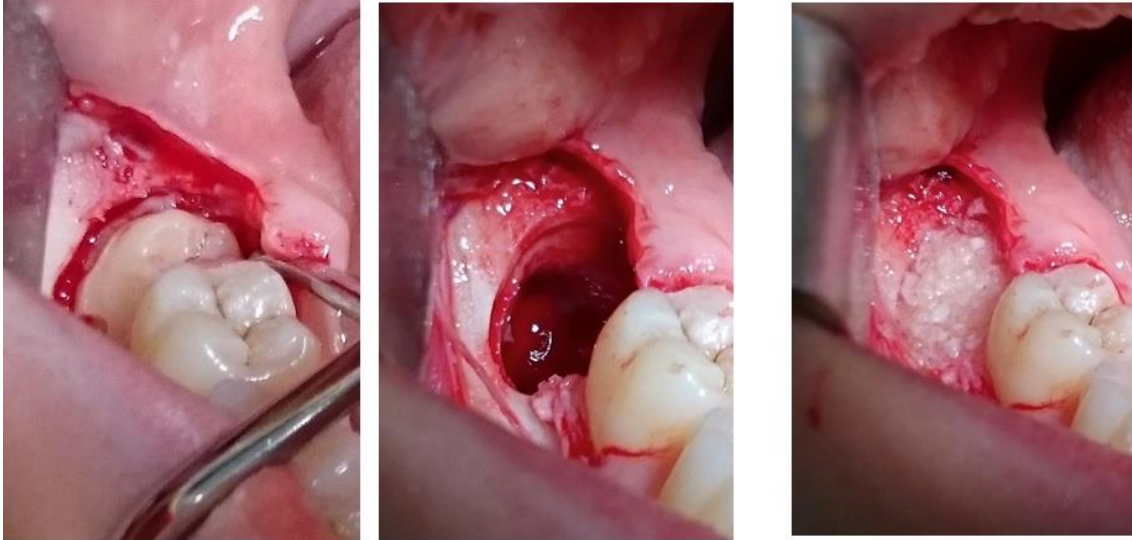
A beavatkozások elvégzése előtt OP röntgenfelvétel készült a betegekről. A bevonási kritériumok között szerepelt a teljesen impaktált és ép mucosával fedett klinikai kép. A beavatkozások indikációja preventív jelleggel történtek, orthodonciai indikációval, vagy a bölcsességfog által okozott panaszok miatt, vagy azok pathológiás pozíciója miatt. [93][96]

Minden páciens egészséges, anamnézisében negatív személyt jelentett. Általános sebészi kontraindikációk a vizsgálatból kizárást jelentettek. Specifikus kontraindikációt jelentett korábbi fejnnyaki sugárterápia, biszfoszfonát kezelés, illetve nem megfelelő anticoaguláns terápia beállítása.

Minden beteg esetén részletes beleegyező nyilatkozat kitöltése alapfeltétele volt a beavatkozásnak.

A 3 csoportba történő randomizálás számítógépes algoritmus szerint történt. A randomizált vizsgálati eredményeket zárt, számozott borítékokban helyeztük el.

A vizsgálatot a Helsiniki elveknek megfelelően és etikai engedély birtokában végeztük. (Semmelweis Egyetem Etikai Bizottság IRB ID: 7786-9/2014/EKU).



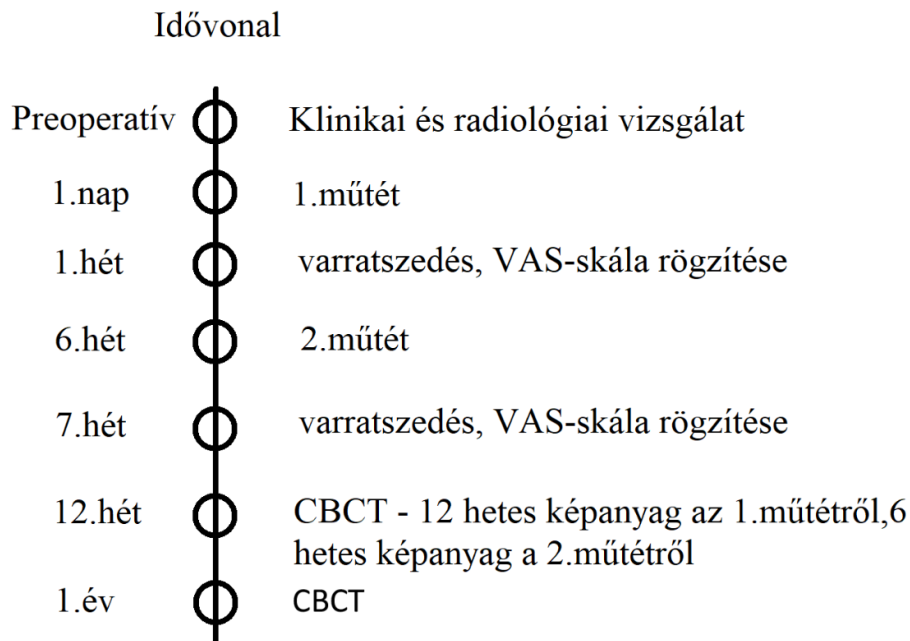
17. ábra Intraoperatív felvételek az alveolus prezervációról. (Szerző saját képanyagából)

4.2.1 Serum Albumin bevonattal ellátott allograft

A csontgraftokat csípő protézis revíziók során nyerték, élő donorkból legtöbb esetben femur fej darálékból. Zsírtalanítás, alapos mosás és antigén eltávolítás után a graftokat 0,5-1 mm szemcseméretűre őrölték. Sterilizálás ethylene oxiddal történt. Ezután a graftokat konzerváltuk, liofilizációs technológiával. Ezt követően a graftokat 10%-os serum albumin tartalmú fürdőben kezeltük, aszeptikus körülmények között. Az eljárást egy második lépcsős liofilizálási eljárással zártuk le. Az albumin impregnáció nem befolyásolta a graftok fizikai tulajdonságait. [116]

4.2.2 Sebészi technika

A beavatkozásokat két dento-alveolaris sebész végezte. A sebészi feltárás teljesvastag muco-periostealis lebeny preparációval kezdődött. A második morális fog mellett ejtett vertikális segédmetszés után, a gerincéli retromoláris területen folytatva. A lebenyképzés után, a bölcsességfogak mellett osteotomiát végeztünk, vízhűtés (steril izotóniás folyadék) és sebészimotor segítségével. A korona-cement határ feltárása után atraumatikusan, az alveolaris csont maximális kímélete mellett a fogakat dissectio-szükség esetén dissectio nélkül- mellet extraháltuk. A fogak eltávolítása után az alveolus mechanikai tisztítása után steril fiziológiás sós irrigációt végeztünk legalább 20 mp időtartamig. Ezután következett az esethez névtelenül és randomizáltan kibontott boríték felnyitása, mely a kiosztott graftot tartalmazta. A sebészek és a betegek beosztása is randomizáltan történt. A kontroll csoportban az alveolust üresen hagytuk, a lebenyt per primam feszülésmentesen zártuk. Két csoportban alveolus prezevációt végeztünk. [104][105] Az egyik csoportban xenograft a másíkcsoportba allograftot alkalmaztunk az eljárás során. Minden esetben a sebet per primam zártuk, nem felszívódó varratok használatával. Minden esetben ügyeltünk a feszülésmentes zárásra (18.ábra).[101][102][103] Minden beteg esetében azonos postoperatív ellátást és gyógyszerelést alkalmaztunk. Antibiotikumot rendeltünk 7 napos időtartamra. Penicillin érzékenység esetén clindamycint 300 mg 4 alkalommal pro die, ennek hiányában amoxicillin/clavulánsav 875/125 mg 2 alkalommal pro die dózisban alkalmaztuk. E mellett a pácienseknek javasoltuk, hogy szükség esetén alkalmazzanak NSAID típusú fájdalomcsillapítót. 275 mg naproxen tartalmú gyógyszert rendelő vénnyel elláttuk a betegeket, melyeket maximum napi 3-szori alkalmazását javasoltuk per os. A varratok eltávolítása minden esetben a 7. napon történt.[96][103][97] A kontralateralis oldalon a sebészeti beavatkozást minden esetben az első beavatkozást követő 6. héten végeztük el(17. ábra).[106][107][108][95]



18. ábra sebészi protokoll idővonala

4.2.3 Beteg követés

Minden esetben a varratszedés időpontjában (7. nap) a páciensekkel Visual Analog Scale (VAS) felvételét végeztük. Ezen a posztoperatív fájdalom mértékét kellett a betegnek értékelni 0 és 10 numerikus értékek között. A kérdőív kiterjedt a bevett fájdalomcsillapítók mennyiségére is (darabszám). [97][110]

A betegeknél a 12. héten az operáció után és 1 év múlva ultra low dose CBCT vizsgálat történt (18. ábra).

Mivel a betegnél a két sebészi beavatkozás között 6 hét telt el, így a két CBCT vizsgálattal elérhetővé váltak 6 hetes, 12 hetes és 1 éves kontroll felvételek. A felvételek 75 és 100 microméteres felbontással készültek. (Promax 3D Mid, Planmeca Oy, Helsinki, Finland)

A vizsgálatok értékelését 2 fogászati radiológiában jártas szakember értékelte egymástól függetlenül. Mindkét radiológus vakon végezte a felvételek értékelését, anélkül, hogy tudta volna a felhasznált graft típusát. Ezt követően az eredményeket átlagoltuk. Az

értékelés során kvalitatív vizsgálat történt. Ennek során a trabeculáris csontszerkezetet, a corticalis csont meglétét vagy annak hiányát, a graft jelenlétét, és a graft-host demarkáció arányát vizsgálták.

Quantitatív vizsgálat során a csont densitást vizsgáltuk az ujcsontréteg képződés esetén, illetve a graft maradvány jelenléte esetén, ha az fennállt. [111][115][116]

A második moláris distális pontján meghatározásra került a tasakmélység (annak legmélyebb pontján a cement zománc határ és a kialakult csont szint között) a kiindulási és posztoperatív felvételek esetén is DataViewer software (Bruker, Kontik, Belgium) segítségével.[112][113]

Az egyéves CBCT felvételek DICOM file adatait a CTAn software (Bruker, Kontik, Belgium) segítségével további mérések alá vetettük további micromorfológikus mérésre.

A pillanatnyi csonttér arány (BV/TV), specifikus csontfelszín (BS/BV), trabecula vastagság (TbTh), trabeculák számát (TbN), trabeculák közötti távolság (TbSp) és a teljes porozitás arányt (Po(tot)) és kapcsolódást (Conn) vizsgáltunk. Statisztikai vizsgálatra Kruskal-Wallis ANOVA és Tukey próbákat végeztünk.[114][117][118][120][126] Statisztikailag szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) szinten határoztuk meg.

5 Eredmények

Az egyéves utánkövetés alatt 3 páciens nem jelent meg a kontroll vizsgálaton. Ennek értelmében a végső eredmény a csoportok létszámbeli különbségét eredményezte. (kontroll n=13, xenograft n=13, albumin n=16). Minden beteg esetében a két műtéti oldal különböző kezeléseket jelentett. [119][121][122]

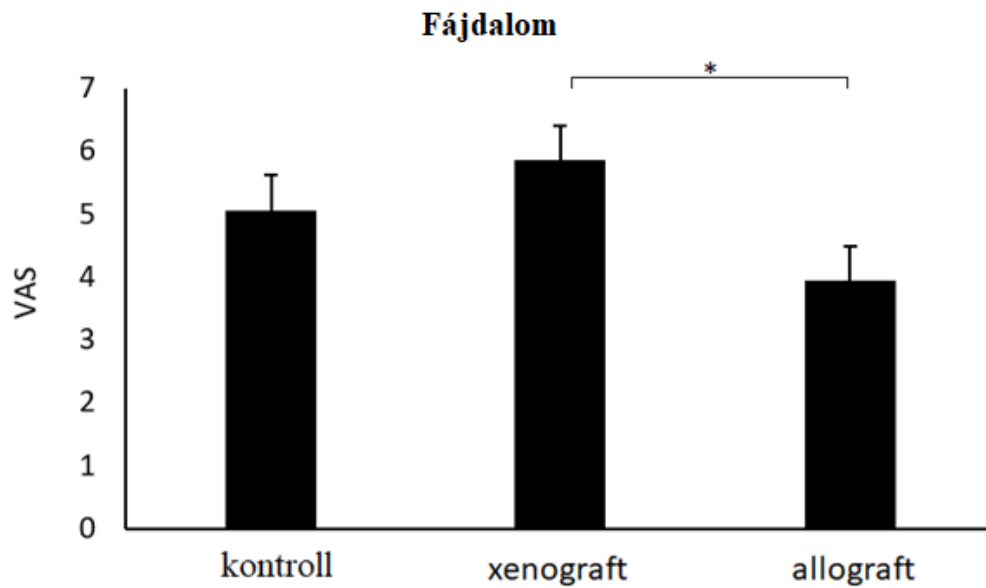
A csoportok között nem volt szignifikáns különbség a kor, nem és morbiditás megoszlásában.

A bölcsességfogak helyzetét és az impactio mélységét szintén vizsgáltuk minden esetben.[123][124][125][134][135][133]

5.1 Eredmények 1 hét után

A műtét utáni 7. napon vizsgált eredmények alapján megállapítható volt, hogy érdemi különbség nem volt a fájdalomcsillapítók alkalmazásának ideje és darabszáma között. A legalacsonyabb értékeket az albumin bevonattal ellátott csontgraft esetén találtuk. A postoperatív fájdalmat vizsgálva, megállapítható volt, hogy a legkisebb értékeket szintén ebben a csoportban kaptuk (19. ábra)

A legtöbb fájdalmat a VAS szerint a xenograft csoportban mértük. VAS: kontroll csoport $5,06 \pm 0,53$ xenograft $5,85 \pm 0,42$, BoneAlbumin $3,94 \pm 0,52$. [128][129]



19. ábra VAS eredményei grafikonon szemléltetve. (kontroll n=13, xenograft n=13, albumin n=16). *=szignifikancia (szerző ábrája)

5.2 Eredmények 6 hét után

A CBCT felvételek elemzése során, kezdeti csontregeneráció volt megfigyelhető a kontroll csoport esetében. Az alveolus nagy része kötőszövettel volt kitöltve, de az alveolus alján a corticalis szakadozottsága és enyhe radio-opacitású szövet az újszont képződést jelezte.

A xenograftokkal végzett beavatkozások után, az alveolus radiopaque szemcsékkel voltak kitöltve. Élesen elkülöníthető volt a bovine eredetű illetve a humán szerkezetű csont (20. ábra).

5.3 Eredmények 12 hét után

A kontrollcsoportban megfigyelhető opacitás növekedés a CBCT felvételeken a csont regeneráció egyértelmű jele. A xenograft csoportban megfigyelhető volt a szemcsék

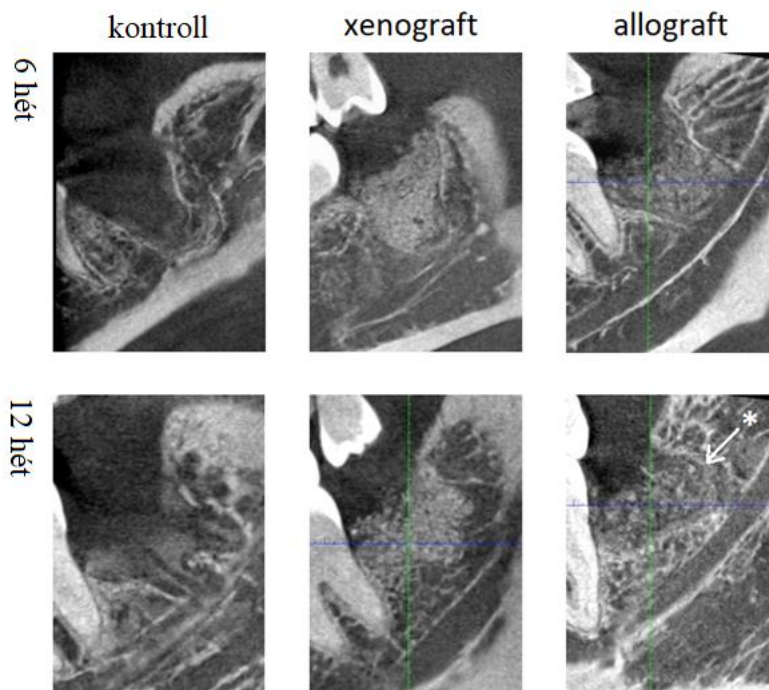
felszívódása az alveolus alján. Ezt egy szignifikáns demarkáció megjelenését eredményezte a graf-host határon. Az albumin csoportban szignifikáns csontregeneráció volt látható (20. ábra).

A graft szemcséi a felvételeken nagyon hasonlóan ábrázolódtak az őket körülvevő csontszerkezethez. Egyes esetekben a graft-host határ alig ábrázolódott. Az alveolaris corticalis csontszerkezet sokkal intenzívebben felbomlott, amely az aktív reszorpció és remodellizáció jele. [130]

5.4.1 Eredmények 1 év után és tasakmélység mérés a második moláris distalis részén

Az egyéves CBCT felvételek alapján minden csoportban megállapítható volt a csontképződés

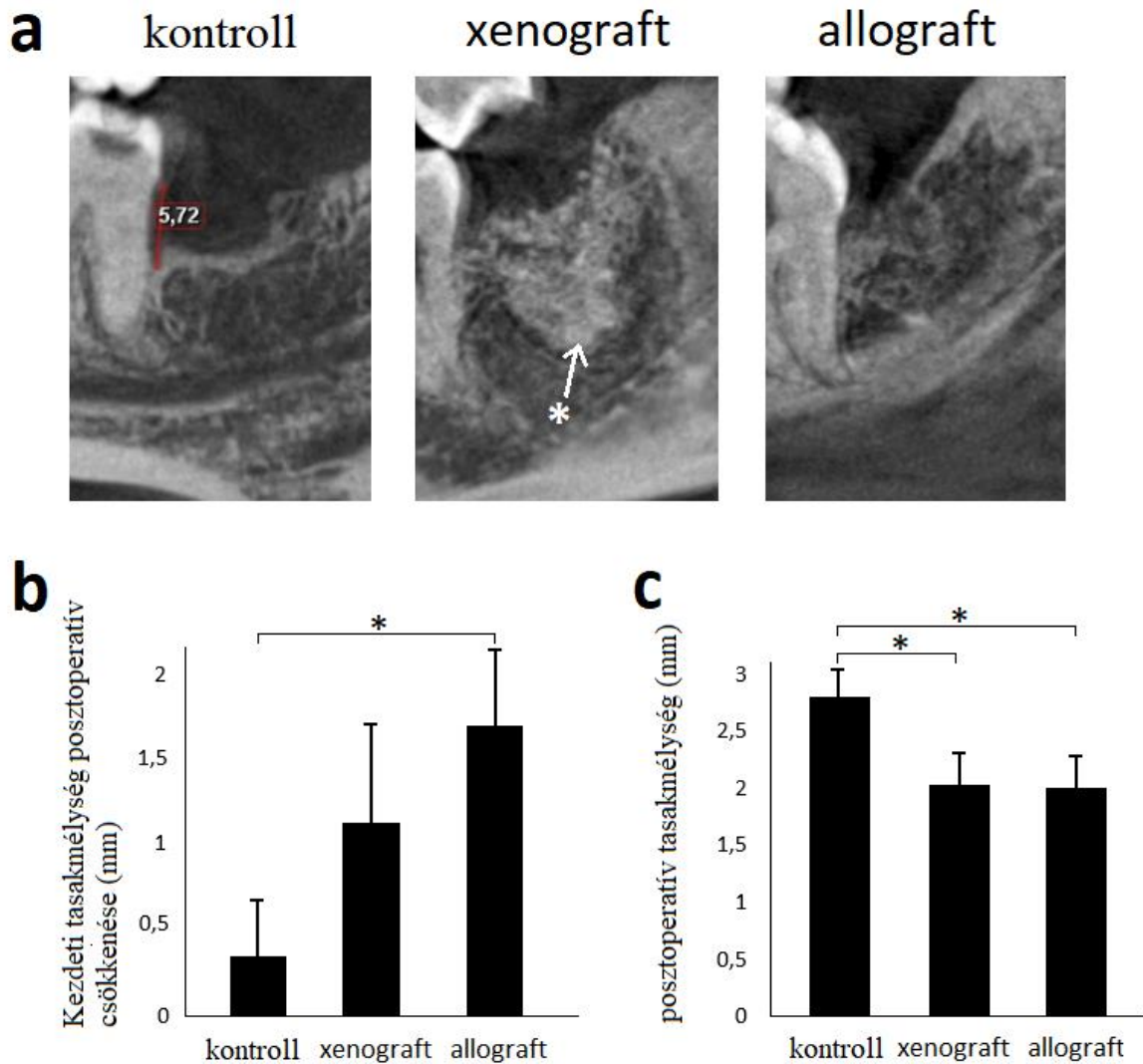
és csontremodelling (21. ábra).



20. ábra CBCT felvételek 6 és 12 hét post operatív időszak után (szerző saját képanyaga)*=ujcsontképződés radiológiai jele

A második nagyírlő distalis pontján mért tasak mélység átlagban 0,49 mm növekedett a kontroll csoportban 5 páciens esetén.

Ez az érték átlag 0,39 mm volt 4 páciensnél a xenograft csoportban és 2 esetben átlag 0,23 mm értéket mutatott az albumin csoportban. 5 esetben a 7-ből, 1 esetben az 5-ből és 2 esetben a 9-ből a kiindulási tasakmélység 3 mm-nél mélyebb maradt postoperatívan a kontroll, xenograft illetve albumin csoportban (21. ábra).[131][132]



21. ábra A postoperatív és gyógyulási időszak utáni retromolaris tasakmélység
a. CBCT reprezentatív sagittális szeletek; b. Tasakmélység csökkenés kontroll n=13, xenograft n=13, allograft n=16; c. postoperatív tasakmélység kontroll n=13, xenograft n=13, allograft n=16
(szerző saját képanyaga)

A CBCT felvételeket vizsgálva, a kontroll csoportban az alvolust trabecularis csontszerkezet töltötte ki, melyet folytonos corticalis réteg fedett az esetek 69,23%-ban. A betegek 30,77%-a esetén ez a corticalis réteg nem folytonos, hanem több kevesebb fenesztrációt mutatott.

Az alveolus rajzolat csak az esetek 26,89%-ban volt megfigyelhető a felvételeken. Az átlag denzitás ezekben az esetekben nagy szórást mutatott. 162 ± 107 HU egység átlagot mutatva.

A xenograft csoportban homogén csontképződés nem volt megfigyelhető. Minden esetben megfigyelhetők voltak a xenograft szemcséi és 42,31%-ban élesen demarkálódtak a csontszerkezeten belül. Ép corticalis csont egy esetben sem fedte az alveolust, és az esetek 65,93%-ban egyáltalán nem volt corticalis az alveolus felett. 34,62%-ban szakadozott corticalis réteg megfigyelhető volt. A csont denzitás átlaga 841 ± 350 HU (22.ábra)

egység, mely nagyon közel van a xenograft átlag denzitás értékéhez, mely 1074 ± 187 HU.

Ezek az értékek is azt mutatják, hogy az egyéves csontátépülés xenograftok esetén mintegy 30% nak megfelelő értéket mutat.

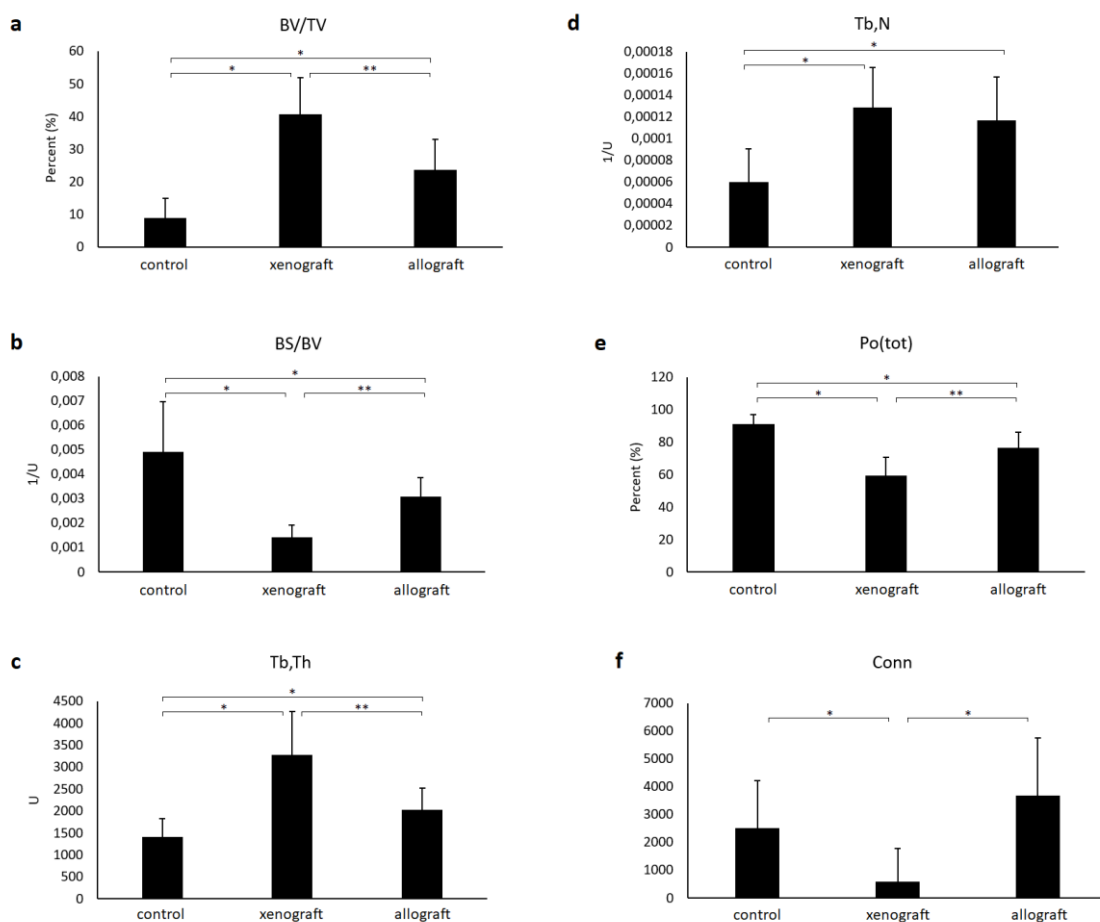
A leghomogénebb trabecularis csontszerkezetet az albumin csoportban mértük. Ez az esetek 43,75%-át jelentette. Az albumin bevonattal ellátott allograft szemcsék csak az esetek 34,38%-ban voltak detektálhatók. Demarkációt mindössze 21,88%-ban észleltünk. Az esetek nagyrésztében az alveolust corticalis szerkezetű csont fedte. Ez a corticalis szerkezet 15,63%-ban folyamatos, míg 68,75%-ban perforált volt. Az átlag denzitás érték az újcsont esetében 308 ± 156 HU, míg a megmaradt graft szemcsék esetén 674 ± 278 HU.[120][136]

5.4.1 1 éves micromorhológiai csont vizsgálatok

A CBCT csont morfológiai vizsgálatok szignifikáns különbségeket mutattak a csoportok között. A pillanatnyi csonttérfogat (BV/TV) arány és a trabecula szám (TbN) minden esetben szignifikánsabban magasabb volt azokban a csoportokban ahol alveolus

prezerváció történt. A csontfelszín denzitás (BS/TV) a legmagasabb a kontroll csoportban volt mérhető. Itt vékony trabecularis szerkezetet és számos reszorpciós lacunát figyelhettünk meg. Ez az arány a legalacsonyabb értékeket a xenograft csoportban mutatta, ahol nagyon denz csontszerkezet volt detektálható. Az albumin csoportban mért értékek a két csoport közé estek. A trabecula vastagság (TbTh) hasonló megoszlást mutatott. A kontroll csoportban volt a legmagasabb, legalacsonyabb a xenograft csoportban és az albumin mutatta a középértékeket.

A teljes porozitás arány (Po(tot)) és kapcsolódás (Conn) értékek a remodellingre engednek következtetni. A teljes porozitás arány értéke a legmagasabb a kontroll csoportban volt mérhető, a számos lacuna miatt. A trabecularis kapcsolat mennyisége a xenograft csoportban volt a legalacsonyabb köszönhetően a fennmaradt graftszemcséknek. (22.ábra).[120]



22. ábra CBCT csontmorfológiai eredményei grafikus ábrázolása

control n=13, xenograft n=13, allograft n=16 (szerző saját képanyaga)

1 év eredményei: csont mikromorfológia analízis

A CBCT csont mikromorfológiai analízis során szignifikáns eltérés volt mérhető minden vizsgált csoport esetében. A pillanatnyi csonttérfogató arány (BV/TV) és a trabeculák száma szignifikánsan magasabb volt azokban a csoportokban, melyeknél alveolus prezervációt alkalmaztunk. A csontfelszín denzitás (BS/TV) legmagasabb volt abban a csoportban melyre vékony trabeculák és számos rezorpciós lacuna volt jellemző, legalacsonyabb pedig abban a csoportban, ahol xenograft került alkalmazásra és magas volt a denzitás. A BoneAlbuminnal elért eredmények köztes értéket mutattak. Trabecula vastagság (TbTh) ugyanezeket a strukturális jellemzőket mutatta, a legmagasabb a kontroll csoportban volt, legalacsonyabb a xenograft csoportban, míg a BoneAlbumin csoport köztes eredményeket mutatott. A teljes porozitás arány (Po(tot)) és a kapcsolódás (Conn) a remodellinggel áll összefüggésben; a porozitás a kontroll csoportban volt a legmagasabb, ahol számos rezorpciós lacuna volt megfigyelhető. A connectivity szignifikánsan alacsonyabb volt a xenograft csoportban, feltételezhetően az állandó graft partikulumoknak köszönhetően.[120][127]

6 Dens Invaginatus endodonciai és mikrosebészeti rehabilitációja albumin bevonatú allografttal

6.1 Bevezetés

A dens invaginatus gyakori elváltozása a maradó fogaknak. Ilyen defektussal rendelkező páciensek radiológiai leletén megfigyelhető a zománc és a dentin bemélyedése vagy invaginációja a pulpakamrába. Esetenként a gyökérbe, ritkán a periapicális térbe vagy a foramen apicale területére. A leggyakrabban érintett fog a maradó felső kismetsző. Az érintett páciensek esetében magasabb a caries kialakulásának rizikója valamint a pulpális és periodontális betegségekre való hajlam. Továbbá a koronai - és a gyökércsatornák anatómiájának magasabb variabilitása miatt gyakran okoznak nehézséget a fogorvosoknak is. Ezt tükrözi egy, a Hommez és társai által végzett felmérés is, amelyben a megkérdezett 307 fogorvos közül 38,4 % úgy vélte, hogy amennyiben dens

invaginatusos fog gyökérkezelést igényelne, akkor endodonciai specialistához irányítaná a páciens.[133][134][135]

6.2 Esetbemutató

26 éves nő páciens, 1 hete intermittáló fájdalommal jelentkezett a jobb felső elülső fogai körül. A fájdalom az elmúlt 2 napban erősödött. Fogászati anamnézise szerint nem szenvedett el traumát korábban ebben a régióban. Általános anamnézisében szintén nincs kezelést befolyásoló tényező.

A klinikai vizsgálat során jó szájhigiéne és közepes fokú torlódás volt megfigyelhető mind a felső, mint az alsó anterior régióban. Fogon hordó alakú koronával rendelkezett, melyen egy inciziális öblöcske volt látható klinikailag (23. ábra). Sem caries, sem tömés nem volt látható a szájvizsgálat során. Sipolyjárat nem volt látható a jobb felső maxillaris régió területén. A nagymetsző és a szemfog nem mutatott kopogtatásra érzékenységet, de a kismetsző kopogtatásakor a páciens fájdalommal reagált. Parodontális tasak nem volt szondázható. Elektromos és termikus ingerlésre pozitív választ adott a nagymetsző és a szemfog, míg a kismetsző nem. [139]

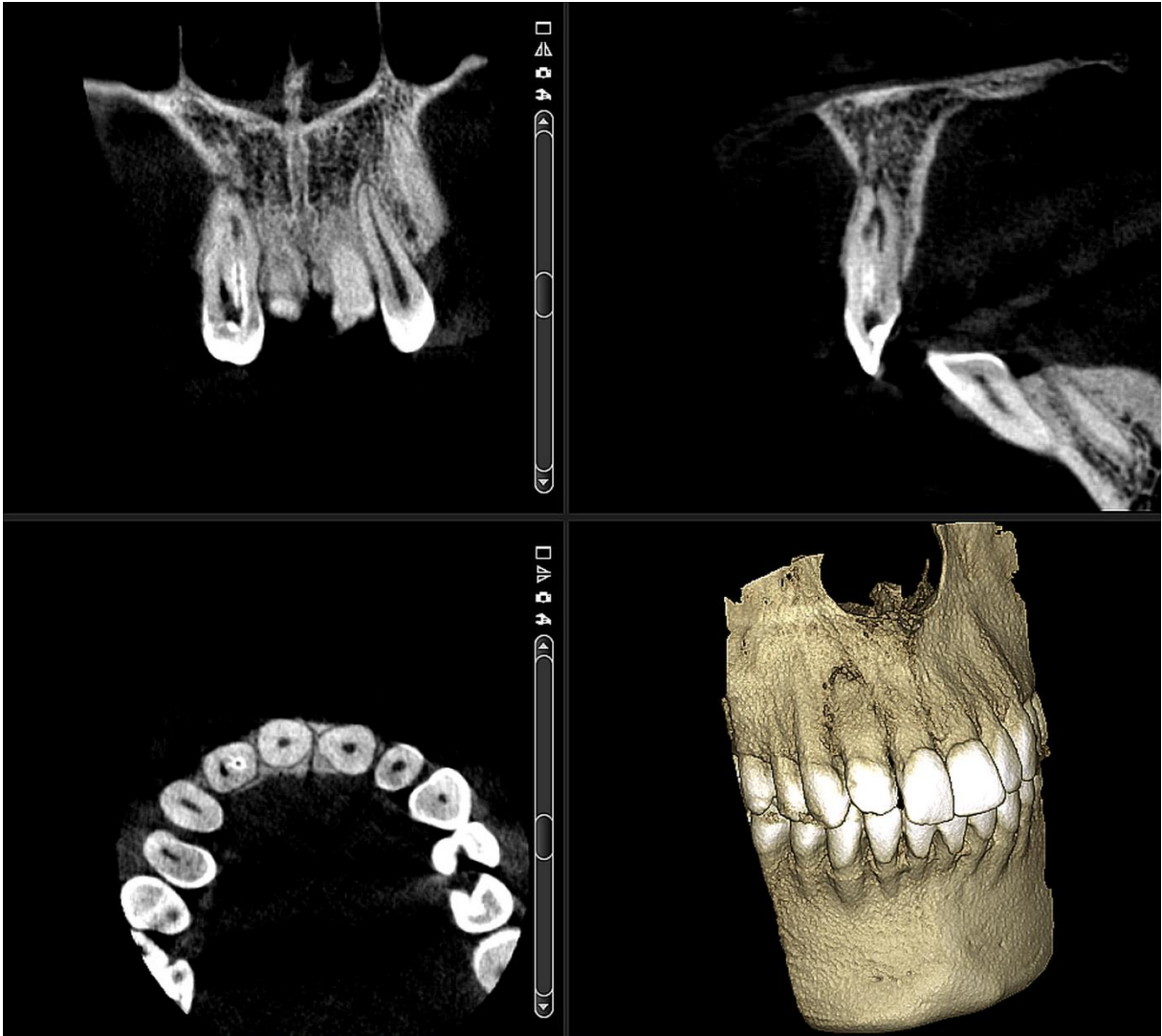


23. ábra Preoperatív felvétel (balra) és periapicalis röntgen felvétel a 12 fogról (jobbra)

A jobb felső kismetsző hordó formája ábrázolódik, a fekete nyíl a zománccal fedett mesialis gyökércsatornát jelöli (szerző saját képanyaga)

Preoperatív röntgenfelvételeken irreguláris, komplex morfológiájú pulpakamra és gyökércsatorna volt megfigyelhető a kismetsző (12 fog) esetében zománc és dentin szövetrel a gyökércsatorna területén. A gyökérhártya rész kiszélesedése szintén megfigyelhető volt és a fog periodontális radiolucenciát mutatott. További intraorális röntgenfelvételek és CBCT felvétel készült a fogról. (Planmeca Promax 3D, Planmeca Oy, Helsinki, Finland 4 x 4-cm FOV és isometrikus 200 µm voxel méret).[141][142]

A háromdimenziós felvételeken keményszövet volt megfigyelhető a gyökércsatorna belsejében, mely a II. típusú dens invaginatus jellemzője. Két orificium volt látható az invaginált fogon, ahol a zománccal borított területek a belső gyökércsatorna területén voltak, amik apikailisan a külső csatornába nyíltak, így egy apicalis foramennel közlekedve a periodontális térrel. A belső gyökércsatorna közel egyenes lefutású volt, zománcszigetek szűkítették a belső falon, amely irreguláris csatornaformát eredményezett, 3 lacunával. A dens invaginatus egy kerek külső szabálytalan C keresztmetszetű csatornát formált apicalis irányba, kónikus lefutással. A CBCT felvételeken periapicalis elváltozás is mutatkozott (24. ábra).



24. ábra kiindulási CBCT felvételek a jobb felső kismetsző fogról

Coronalis, sagitalis, axialis metszetek. 3D rendelt kép a maxilla részletével (szerző saját képanyaga)

Az anamnézis, klinikai vizsgálatok, és a radiológiai analízis alapján a páciensnél a felső kismetszőn (12 fog) dens invaginatus-sal asszociált periodontitis apicalis acutát diagnosztizáltunk.[144][145][146]

Lokális anesztéziát követően (lidocain-adrenalin 2%) a fogat kofferdámmal izoláltuk.

A két csatorna tisztítását és feltágítását step back technikával végeztük, közben többször alkalmaztunk átöblítést 2,5 %-os Na-hipoklorit oldattal. A mesterfile-lal történő tágítás után (ISO #30 a mesialis csatornában és ISO #25 a distalis csatornában), a csatornákat K-

file segítségével ISO #50 és ISO #40-ig tágítottuk. ISO #25 Hedström kéziműszert is alkalmaztunk a C alakú distalis csatorna megmunkálására (25. ábra). A csatornák kemomechanikai megmunkálása során többszörösen alkalmaztunk 2,5%-os Na-hipokloritoldatos átöblítést; a csatornák feltágítása után a smear layer eltávolítására 17%-os EDTA oldatot alkalmaztunk. Ezt követően a csatornákat steril papírpoén segítségével szárítottuk ki. A csatornába kalcium-hidroxid pasztát helyeztünk, a bemeneti kavitást ideiglenes tömőanyaggal zártuk. A páciens 3 hét elteltével rendeltük vissza. Mivel a fog tünetmentes volt a gyökértömést laterális kondenzációval, hideg guttapercha technikával elvégeztük.



25. ábra Intraoperatív felvétel az orificiumokról, mesialis kör alakú, a distalis C forma (szerző saját képanyaga)

Az igen irreguláris C-alakú distalis csatorna esetében GuttaFlow (Roeko GmbH, Langenau, Germany) került alkalmazásra, amely a kezelés után 0,2%-os expanziót mutat. A pulpakamra alját fényrekötő üvegeionomer cementtel fedtük, a bemeneti kavitás végleges helyreállításához kompozit tömőanyagot használtunk.[147][148]149[]

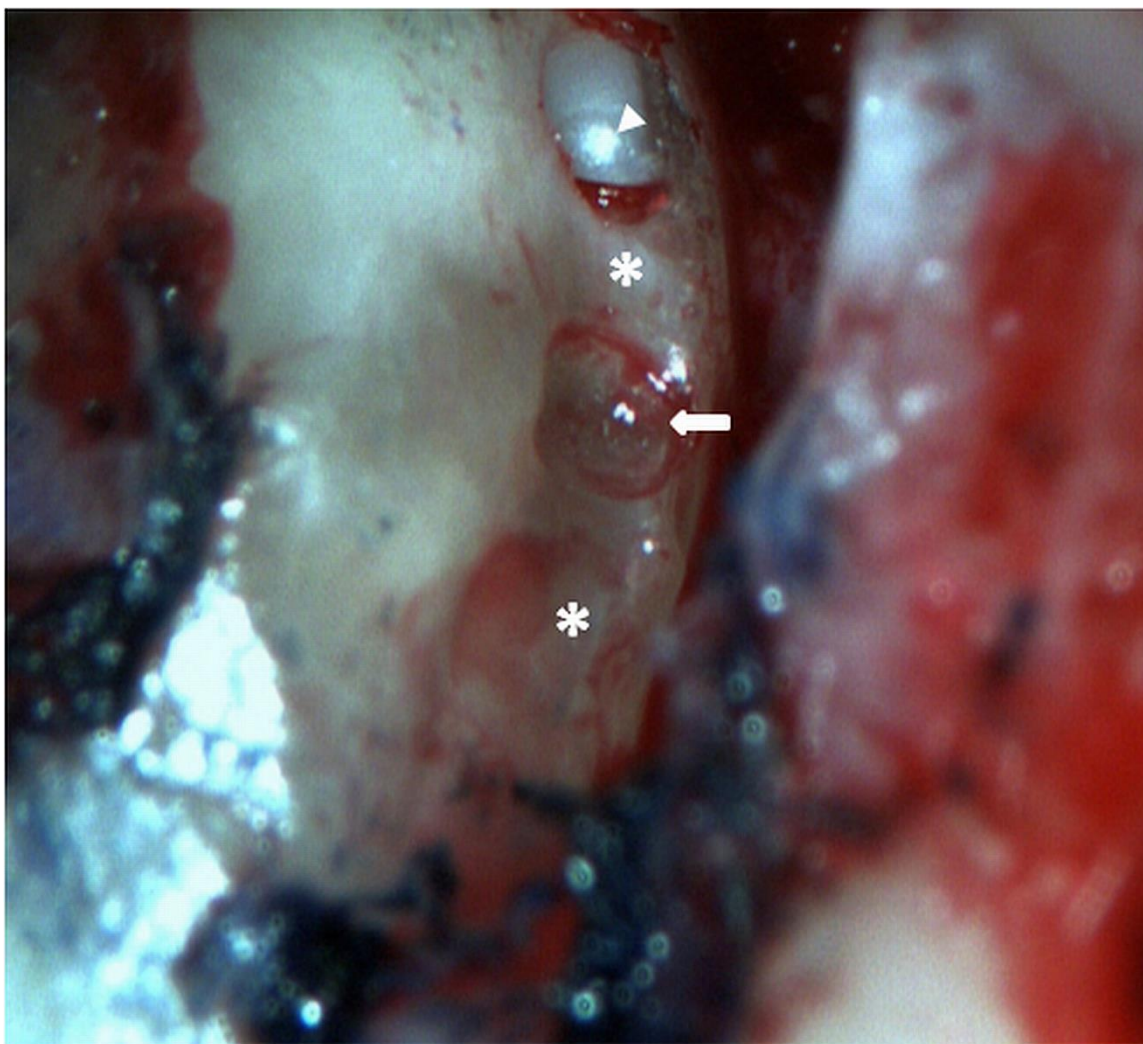
A gyökérkezelés minőségének ellenőrzésére posztoperatív kontroll röntgenfelvétel készült (26.ábra). A 3 hónapos kontroll során a röntgenfelvétel egy korábban nem látott

5 mm átmérőjű ovális transzparenciát mutatott a mesialis gyökér középső egyharmadában. Emiatt posztoperatív CBCT felvétel készült.[143] A mikrosebészeti tervezés érdekében, a lebenyképzés helyének megtervezésére (palatinalis vagy buccalis), a patológiás elváltozás lokalizálására és a környező anatómiai viszonyok tisztázására. A guttapercha jelenléte okozta műtermékeket a posztoperatív felvételekről a Planmeca ARA Artifact Algorithm segítségével eltávolítottuk. (Planmeca Oy, Helsinki, Finland).[143][150]



26. ábra periapicalis röntgenfelvétel a gyökértömött fogról, a mesialis gyökéren ábrázolódó transzparenciával (szerző saját képanyaga)

A posztoperatív CBCT felvétel a mesialis és palatinalis gyökérfelületen transzparens területet mutatott. A patológiás elváltozás vertikálisan 7,7 mm átmérőjűnek és 6,0 mm mélynek mutatkozott mely 2,2 mm átmérőjű területen érintette a szomszédos fog periodontalis ligamentaris területet (26. ábra).



27. ábra Intraoperatív felvétel, 8x nagyítással mikroszkóppal.

Fehér nyíl: preparált gyökércsatorna bemenet a laterális csatornákról, csillag: T bemenet a laterális csatornán a gyökérfelületen. Nyíl: zománc (szerző saját képanyaga)



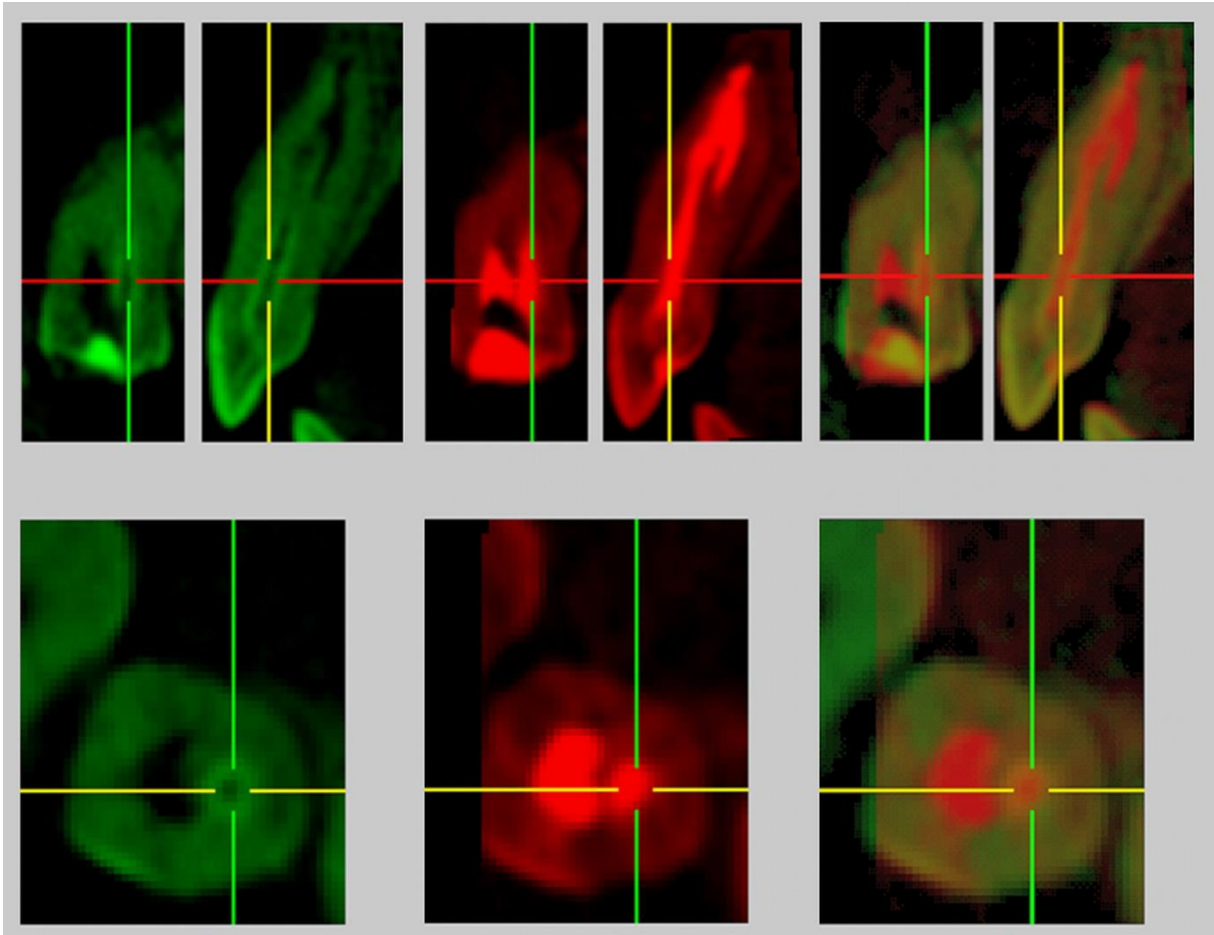
28. ábra Postoperatív röntgenfelvétel

Fehér nyíl jelzi a csont graftot, fekete az MTA tömőanyagot (szerző saját képanyaga)

Az elváltozás vélhetően az invaginált fog oldalcsatornáiból volt eredeztethető. Erre a következtetésre a sealerrel való telődésből jutottuk, mert kettő vagy több oldalcsatorna csak a sealerrel való részleges feltöltés után vált láthatóvá. Ez a megfigyelés mikrosebészeti beavatkozás szükségességét indikálta. Lokális anaesthesiában (lidocain-adrenalin 2%) mucogingivalis lebenyképzést követően vestibuláris corticalis osteotomiát végeztünk. Fogászati mikroszkóp alatt (Schmidt Bender) a laterális csatornák közül metilénkék festéssel két oldalcsatornát tudtunk elkülöníteni. A mikrosebészeti kezelés az oldalcsatornák preparálását, a granulos szövet kürettálását, az oldalcsatornák MTA-val való tömését és a mesialis periodontális tér csont grafitál(BoneAlbumin) való ellátását foglalta magába. A sebet perprimam suturáztuk (Braun, Prolene 4.0.)(27. ábra).

Intézetünk PET-MRI Tools program segítségével (MATLAB for Windows (MathWorks, Natick, MA, USA), mely alkalmas multimodularis képfeldolgozásra, elemeztük a beavatkozás előtti és után készült CBCT képeket. A következő lépések szerint vizsgáltuk a CT felvételeket:

1. Minden képbeállítás DICOM formátumból MiNC formátumba lett konvertálva
2. Döntő fontosságú a vizsgált fog kivonása (elfedése) legalább a két vizsgálat egyikéből. Evidencia, hogy a két állcsont relatív lokalizációja eltérő lesz a szeparált vizsgálatoknál. Továbbá, néhány év alatt ugyanazon állcsonton belül is változhat a fogak pozíciója, így félrevezetve a regisztráló algoritmust.
3. Az AIR 5 szoftver csomagot használtuk az optimális rigid test geometria transzformáció kalkulálására, hogy regisztráljuk (illesszük) a vizsgált fog pozícióját mindkét vizsgálatban. Az algoritmus egyaránt használható for intra és intermodularis képfeldolgozásra.
4. Végül a különbséget speciális szinkódolással tettük láthatóvá: zölddel jelöltük a preparálatlan fogat, pirossal a preparáltat, a változatlan területek így sárgaként jelentek meg a merőleges szeletek egy térbeli pontban fúziós képein (29. ábra).[150][151][152]



29. ábra CBCT fúziós képek a preparálás előtti és utáni fogról

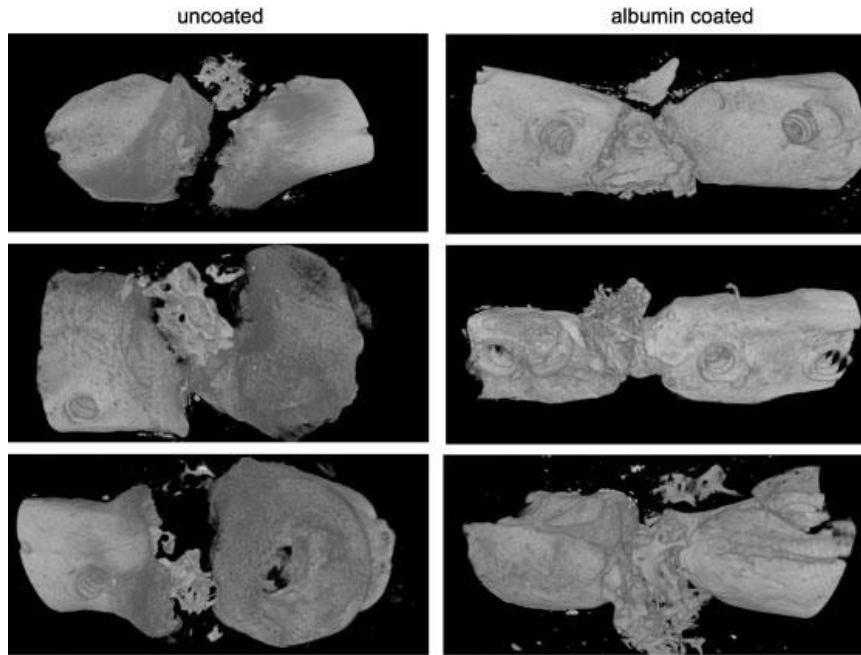
Zölddel jeleztük a pereparálatlan, pirossal a preparált fogat. Feketével jeleztük a MTA anyagot. (szerző saját képanyaga)

A 3-, 6-, és 12-hónapos kontroll során a fog klinikailag tünetmentes volt. A 12 hónapos kontrollon az intraorális röntgenfelvételen új csontképződés kialakulása volt megfigyelhető, ahol a trabeculák radial directional elrendeződést mutattak a korábbi lateralis laesio helyén.

7 Megbeszélés

Egy, a Semmelweis Egyetemen végzett kutatás során a különböző sejtadhezív molekulákkal, fibronectinnel, kollagénnel, és humán szérum albuminnal bevont csont allograftok csontképződés során tapasztalható sejtadhezív tulajdonságát vizsgálták. A hydrophil fibronectinnel és kollagénnel bevont graftok csupán a csontregeneráció kezdeti fázisában növelték a csontvelő eredetű őssejtek grafthoz való kötődését. A megkötött őssejtek proliferációját azonban nem stimulálták. Ezzel szemben a humán szérum albumin bevont csont allograft nemcsak az őssejtek grafthoz történő kötődését, hanem az őssejtek proliferációját is fokozta. A vizsgálat során kiderült, hogy az albumin bevont kizárólag emberi csont alkalmazása esetén fejt ki a fent említett pozitív hatásait, hidroxipapatit készítményeken és bovin csontgrafton nem. A korábbi években, a Semmelweis Egyetem Szövetépítő Laboratóriuma kifejlesztett egy új típusú humán csont allograftot, melyet továbbítottak a Lacerta Technologies cég számára további fejlesztésekre. Ez egy humán szérum albuminnal bevont, szárítva fagyasztott csont allograft. Alkalmazása mind sejt kultúrákban, mind állatkísérletekben feltűnően jó eredményt hozott.[18] [29]

Az albuminnal bevont graft vizsgálatok preklinikai szakaszában kutató csoportunk is részt vett. A patkány femur „critical size defect” kísérletéből mutatjuk be, hogy a bevont nélküli csont allograft sokkal rosszabb csontregenerációs képességekkel rendelkezik, mint a szérum albuminnal bevont készítmény (30. ábra). [29]



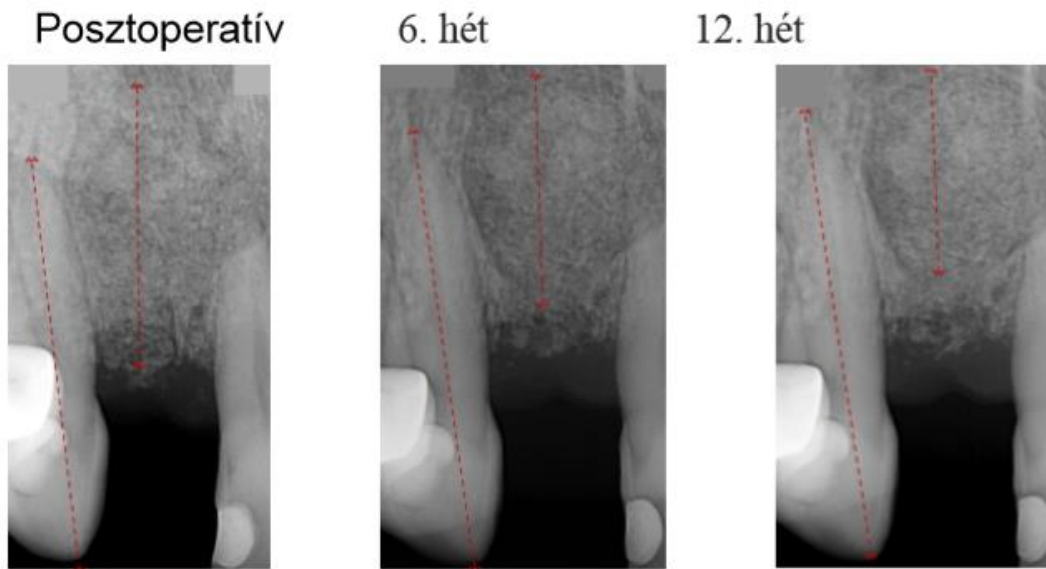
30. ábra Albumin bevonat nélküli és albumin bevonatú csont allograft μ CT-képe 4 héttel implantáció után

A patkány femur törvégei közé helyezett albuminnal bevont allograft esetén jött létre kapcsolat. (szerző saját képanyaga)

Ezek a tanulmányok bizonyították, hogy a humán szérum albuminnal bevont csont graftok jelentősen serkentik a csont remodelling folyamatát, anélkül, hogy őssejteket alkalmaznánk.[29]

Az új csontpótló anyag első humán alkalmazására 2010-ben ortopédia műtéteken, csípőprotézis revíziókon került sor.[118] A biztató eredmények hatására jogosan merült fel a szájsebészeti alkalmazás lehetősége. Így nemsokkal később az Orális Diagnosztikai Tanszék, Dento-alveoláris Sebészeti Osztálya kezdhette el az első klinikai vizsgálatokat az albuminnal bevont allogén csontgrafttal. Számunkra azért vált elérhetővé elsőként az anyag szájsebészeti felhasználása, mert a preklinikai vizsgálatokban is részt vettünk.

A szájüregben a műtéti terület és az alkalmazott regeneratív anyagok bakteriális fertőződése elkerülhetetlen. Az esetek döntő hányadában a páciens, szisztémás antibiotikus terápia által támogatott immunválasza elegendő a szeptikus komplikációk elkerüléséhez. Azonban a részleges gyógyulási készség és a kilökődés magas veszélye miatt szükségessé válhat a graft további védelme.[132]



31. ábra Cystectomya csontüregének feltöltése allografttal szaggatott vonalak a cysta üregének zsugorodása és a csontképződés mértékének összehasonlítására (szerző saját képanyaga)

Az orthopédiai gyakorlatban már bevált szérum albuminnal bevont csont allograft a csontpótláson túl képes a csontvelői össejtek aktiválására, ezért felmerült, hogy alkalmas lehet cystectomya utáni csontdefectus helyreállítására. Publikáció alatt álló munkánk során szájjüregi állcsontcysták eltávolítása utáni csontüregbe helyezett albumin bevonatú csont allograft (BoneAlbumin, Lacerta Technologies GmbH) és az üresen hagyott defectus (kontroll) terápiás hatását hasonlítottuk össze. A pre- és posztoperatív képhalmazon értékeltük a cysta okozta defectus zsugorodását, gyógyulását. Méréseinket fix pontokhoz (meglevő gyökértömés hossza, meglévő fog mérete) arányosítva végeztük, figyelembe véve a röntgenkép esetleges torzítását. Ebben a klinikai vizsgálatunkban a cystectomya utáni csontdefectus csontpótló anyaggal való feltöltése esetén a defectus egyértelmű és szignifikáns zsugorodása mutatható ki. Három hónappal a kezelés után csontátépülés jelei mutathatók ki a csontpótlóval feltöltött defectusok helyén (31. ábra). Az allografttal kezelt páciensek esetén a posztoperatív fájdalom csökkent a kontroll csoporttal szemben, ugyanúgy, mint az alveolus prezervációs tanulmányunkban, mely e tézis alapját adja. A cysta feltöltés esetén is a csontpótlóval kezelt páciensek esetében gyorsabb gyógyulásról számolhatunk be. A szérum albuminnal bevont allografttal kezelt

csoportban kimutatott további pozitív eredmény a csökkent cysta recidívahajlam. Jelenleg még publikálás alatt álló gyakorlati tapasztalataink azt mutatják, hogy a humán szérum albuminnal bevont allogén csont cystectomy utáni csontdefectusok helyreállítására alkalmas lehet, ezért további hosszú távú vizsgálatok lefolytatása indokolt. Más szerzők cysta üregek csontgrafttal való feltöltése is sikeresnek eljárásnak bizonyult.[3] [11] [18] [22] [29] [46][100]

A CBCT modalitás egy kiváló segítség lehet az endodontusok számára a dens invaginatus kezelésében. Az általunk publikált esetben a disztális csatorna keresztmetszete C alakú volt, emiatt számítani lehetett a gyökértömő anyag zsugorodására. A mesialis csatorna kúp alakú volt; habár a zománccal borított területek közötti lacunák irreguláris felszint eredményeztek a csatornában, ami kihívást jelentett a megfelelő gyökértömés kivitelezése során. A meleg guttapercha technika ezen csatornák esetében nem volt alkalmas, a nagymértékű zsugorodás miatt. Ehelyett hideg lateralkondenzációs technikát alkalmaztunk guttapercha és GuttaFlow sealer használata mellett. A GuttaFlow anyag alkalmazása után kitágul, így alkalmas a csatornák kisebb egyenetlenségeinek kitöltésére lateralkondenzációs technika alkalmazása mellett.[150]

A kezelést követően javulásra számítottunk, ehelyett a gyökérfelszínen laterális transzparencia jelent meg, melynek eredete ekkor még nem volt ismert számunkra. A transzparencia megjelenését számos patológiás folyamat eredményezhette, verticalis gyökérfractura, a gyökérfelszínen végig futó verticalis barázda és az oldalcsatornák jelenléte egyaránt szabad utat biztosíthatott az infekció terjedésének. A CBCT felvételen verticalis gyökérfractura nem volt megfigyelhető, habár ez nem zárja ki a potenciális gyökérfractura jelenlétét, mert ez az elváltozás még CBCT segítségével is nehezen tehető láthatóvá. A mesialis felszínen egy vertikális bemélyedés volt megfigyelhető, de a periodontális és csontstruktúra a léziótól koronálisan intaktnak mutatkozott, ezért ezt az eshetőséget kizártuk. Továbbá, összefüggést véltünk felfedezni az invaginált fog és az esetlegesen jelen lévő oldalcsatorna, mely a fertőzés közvetíti mesialis lézió irányába. A valódi ok bizonyításához mikrosebészeti beavatkozásra volt szükség, kombinálva metilénkék festék használatát és gyökér megfigyelését mikrosebészeti mikroszkóppal. A sebészi feltárás ebben az esetben két oldalcsatorna jelenlétét bizonyította, ez indokolta a gyökértömés után kialakuló laterális granulomát. A mikrosebészeti műtét során az

elváltozás eltávolítása után a defektust serum-albumin bevonatú allograft-tal töltöttük fel(32. ábra).



**32. ábra Újcsontképződés radiológiai jelei a 12 hónapos kontroll röntgen felvételen
A fehérrnyilak jelzik az újcsont trabecularis szerkezetének alakulását. (szerző saját képanyaga)**

Ismételt CBCT felvételek szuperimpozíciója széles körben használt eljárás a craniofacialis növekedés analízis vagy kezelés utáni változások értékelésére a craniofaciális struktúrák tekintetében. Ez a technika használatos az arc középső területének, az állnak, a ramusnak, a condylusok változásainak háromdimenziós értékeléséhez.[151]

A klinikai alkalmazás tekintetében a két fő előnye a fúziós CBCT képalkotásnak, a fúziós képek kvantitatív analízise és a szinkódolt fúziós képek segítségével különböző időpontokban látott craniofacialis változások bemutatása.

Az endodonciai kutatásban már több, mint egy évtizede használatban van a fúziós CBCT képalkotás (a mikroCT révén) elemzés és ábrázolás. In vitro vizsgálatokban használt

színkódolt fúziós képek mutattak rá, hogy a gyökércsatornák falának nagy része a preparálás során érintetlen marad. A fúziós kép segítségével szemléltethető a megmunkálás előtti és utáni gyökércsatorna morfológia változás, és szemléltethető a megmunkálás eltérése az eredeti csatorna lefutáshoz képest. A háromdimenziós fúziós képek használata a klinikai endodonciában is érdekes lehet, habár a felbontás miatt a jelenleg elérhető technika nem sok klinikai haszonnal jár.

Jelen esetben a CBCT megbízható háromdimenziós képet adott a bonyolult csatornaforma értelmezéséhez gyökérkezelés megkezdése előtt, habár a finom egyenetlenségek, mint az oldalcsatornák jelenléte nem voltak detektálhatóak a felvételeken, vélhetően a felbontás korlátai miatt. A sebészi beavatkozást megelőzően a fogról készült ismételt CBCT felvétel lehetővé tette a megmunkált csatornák háromdimenziós változásainak leképezését. A két CBCT felvételtől alkotott fúziós képek segítségével láthatóvá tudtuk tenni a preparálás hatékonyságát, csakúgy mint a hermetikus zárást.

Eltekintve a radiológiai diagnosztikai értékétől a jelen esetben, a CBCT felvételek egyaránt segítettek a megfelelő bemeneti kavitás preparálásában, a legmegfelelőbb technika megválasztásában a csatorna feltágításában és a legmegfelelőbb tömőanyag kiválasztásában, melyek együttesen vezettek a terápia sikeréhez a dens invaginatus eset komplex gyökércsatorna morfológiája ellenére. Az ismételt CBCT felvétel segített meghatározni az endodonciai kezelés után kialakuló laterális granuloma pontos lokalizációját és kiterjedését. Ez a háromdimenziós képalkotás segítette a későbbi mikrosebészeti beavatkozás tervezését is.

Ezen tanulmányban elsőként prezentáltunk egy olyan esettanulmányt, melyben emberi fog endodonciai kezeléséhez fúziós CBCT képalkotást alkalmaztak, és egy újabb sikeres klinikai alkalmazását mutattuk be az albuminnal bevont allograftnak.[152]

A duzzanat és a fájdalom jól ismert következményei a harmadik nagyórló fogak eltávolításának, és mindez a pácienseknél posztoperatív diszkomfort érzéssel jár az elektív beavatkozás során.[97] A legkevesbé kényelmetlen posztoperatív felépülést a BoneAlbuminnal kezelt páciensek esetében tapasztaltuk, ők számoltak be a legalacsonyabb fájdalomérzetről. A xenograft csoport, hasonló eredményeket mutatott,

mint az a csoport, ahol nem alkalmaztunk speciális alveolus prezervációs eljárásokat. Ennek a posztoperatív fájdalom csökkenésnek a hátterében az állhat, hogy az Albumin gyorsítja az alveolus gyógyulását. A plasztikai és rekonstrukciós sebészetben már köztudott, hogy a keringő albuminszint összefüggésbe hozható a gyógyhatással [66]. A magas helyi albuminszint kevesebb idegentest reakciót válthat ki és optimális feltételeket biztosít a lágyszövetek záródásához, így végeredményben kevesebb fájdalmat okoz a pácienseknek műtét után. Az a megfigyelésünk, miszerint a BoneAlbumin alkalmazásával enyhíthető a pácienseknél jelentkező posztoperatív diszkomfort érzés, jelentős előrelépést jelent az eljárás elterjedésében és a graft alkalmazásában.

Korábbi vastagtű biopsziával sinus lift, vagy alveolust érintő beavatkozások során nyert csont minták mikroCT analízise bizonyította, hogy az újonnan képződött csontszövet, egészséges vitális csontszövet, és csont graft partikulumok megkülönböztethetők. Ez a korábban említett minták eltérő radio-opacitásának köszönhető. A mi általunk közölt tanulmányban a ROI(k) denzitometriás mérései jellemezhetik ezt a jelenséget. A saját kísérletünkben a xenograft csoport mutatta a legmagasabb radioopacitást, míg az alveolus prezerváció nélküli a legalacsonyabbat. Meg kell jegyeznünk, hogy a CBCT-n végzett denzitometria eredményeit nem tekintjük kvantitatívnak, viszont a kijelölt térfogatok átlagai durva tájékoztatást nyújtanak a meglévő keményszövet mennyiségéről, mely összevetés alapjául szolgál. Korábbi hisztomorfometriás és mikroCT-n alapuló micromorfometriás vizsgálatok [126] bátorítottak minket arra, hogy mikromorfológiás analízist végezzünk nagy felbontású CBCT ROI képanyagunk felhasználásával. A csontgraftot alkalmazott csoportoknál ugyanazon mikromorfometriás szoftver használatával hasonlóságokat találtunk a publikált mikroCT és a jelenlegi CBCT eredményeink között. Például mind a BV/TV, mind a porozitás értékek között szignifikáns eltérés volt látható a megfigyelt csoportok esetében mindkét tanulmányban.[127] Kutatócsoportunk egy másik tanulmányában [128] olvasható, hogy emberi fog gyökércsatornáinak mikroCT-vel és CBCT-vel való összehasonlító képalkotása bebizonyította, hogy a nagy felbontású (100 mikrométer vagy kisebb voxel) CBCT képek hasznosnak bizonyulnak a formák finommorfológiájának leképezésében. A két modalitás összehasonlítása azonban limitált, és további validálásra van szükség az ilyen típusú mérésekhez, mielőtt messzemenő következtetéseket vonnánk le.

A csont regeneráció igen széles körben tanulmányozott különböző csontpótló anyagok felhasználásával. Egyik típusa a regeneráció vizsgálatának az fennmaradó csontpótló anyagok megfigyelése. Ezek 12 hónap elteltével idegen csontrészeknek számítanak, hiszen ekkor már befejeződött az új csont képződése. Az új csont/reziduális graft hányados egy év után drámaian csökkent mindkét általunk vizsgált csoportban, melyeknél graft alkalmazására került sor. Xenograft alkalmazása esetén a reziduális graft anyag mértéke 6 hónap elteltével 20 %, míg 12 hét elteltével 12 %. Egy longitudinális vizsgálat [120] kimutatta, hogy ez a hányados jelentős csökkenést mutat az első év végére, ami összhangban van a mi jelenlegi eredményeinkkel. Egy év elteltével hiperkalcifikált szigeteket találtunk xenograft használata esetén, míg BoneAlbumin használata esetén ezek nem mutatkoztak. A fentebb említett tanulmányok szintén említik, hogy izolált reziduális xenograft szigetek figyelhetők meg, beépülve az új csontba, ami arra enged következtetni, hogy a jelentős mértékben mineralizált csontos xenograft nem képes teljes mértékben integrálódni az emberi testbe, és részben megmarad, mint kerámiarészecske. Szövettani vizsgálatok megerősítik ezt a megfigyelést: hasonló, az csontba integrált xenograft partikulumokat mutattak ki vastagtű biopsziás mintákban 8 hónappal állcsontgerinc augmentációt követően.[104][126] Következtetésképpen az egyik legfontosabb különbség egy fejlett emberi allograft és egy mineralizált xenograft között az, hogy míg előbbi teljesen képes csonttá alakulni és elválaszthatatlanná válik a befogadó szervezettől, addig utóbbi később is megmaradhat a szövetbe ágyazott kerámia partikulaként.

A dento-alveoláris sebészetben az alveolus prezervációs eljárásokat abból a célból alkalmazzák, hogy az implantátumok számára elegendő helyet képezzenek az állcsont gerinc fogatlan területein. Ez a bölcsesség fog területén nem bír klinikai relevanciával. Ezért nem vizsgálták eddig a bölcsesség fog eltávolításával összefüggésben az alveolus prezerváció jelentőségét. Szisztematikus áttekintés megállapítása szerint már fél évvel az extrakciót követően, az állcsont bármely területén horizontális dimenzióban 3,8 mm, míg vertikális viszonylatban 1,24 mm a processus alveolaris leépülése.[32] A mi vizsgálatunkban horizontális dimenziót nem vizsgáltuk, viszont a processus alveolaris vertikális redukcióját igen. Látszólag meglepő módon minden csoportban csökkent a tasak mélység átlaga, szemben az irodalmi adatokkal, ahol további redukció volt megfigyelhető. Ennek okát a jelen tanulmány figyelemreméltó megfigyelése indokolja,

miszerint a kezdeti (műtét előtti) tasakok gyakori előfordulása volt tapasztalható a második molárisok mögött. Ezeket a kezdeti tasakokat a harmadik nagyőrlők angulatiója vagy mély impactatiója okozta. Csont graftok hiányában az újonnan formálódott csont magassága nem megfelelő, ezáltal a terület tisztán tartása nehezítetté válik. Ez a tapadásvesztés állandó fertőzés forrása lehet, ami az extrakciós seb gyulladásához, majd később a harmadik nagyőrlő fogak eltávolítása során szövődmény kialakulásához vezet. A jelen humán vizsgálataink azt mutatják hogy, a harmadik nagyőrlő fogak eltávolítása után az extrakciós ürgebe helyezett graftok hatásosan kivédik a tasak képződést, vagy a kezdeti tasak fokozódását. Hasonló eredmények születtek egy kutyákon végzett hisztomorfometriás vizsgálat során is.[44] Mivel erről a jelenségről még nem állnak rendelkezésre evidence based tanulmányok, további vizsgálatok válnak szükségessé ahhoz, hogy konklúzióra jussunk a tasak mélységének fontosságával kapcsolatban harmadik nagyőrlők eltávolítását követően. Saját eredményeink alapján bizton állíthatjuk, hogy az alveolus prezerváció serum albuminnal bevont allograft használatával előnyös lehet az újonnan képződő csontszövet mennyiségét és minőségét tekintve, valamint a marginális csontvesztés is csökkenthető általa a második nagyőrlő körül. A graft behelyezés ellenére is maradt xenograft esetén 20%-ban, allograft esetén 13%-ban 3 mm-nél mélyebb posztoperatív tasak. Persze ez is nagy eredmény a kontroll csoporthoz képest, ahol 71%-ban marad 3 mm-nél mélyebb posztoperatív tasak. Talán továbbjavítható lenne a második nagyőrlő mögötti alveolus prezerváció mértéke, graft és membrán együttes alkalmazásával. Ezzel kapcsolatos tanulmány az állcsont változó területein végzett műtétet követő jelentős tasak mélység csökkenést eredményezett. [153]

Az összes általunk végzett klinikai vizsgálat (jelen vizsgálat, cysta feltöltés, dens invaginatus) posztoperatív fájdalom csökkenése is azt mutatja, hogy az albuminnal bevont fejlett allograft felülmúlja a xenograftot, és mindez javítja a páciens életminőségét, ahogyan megkönnyíti az orvosi személyzet munkáját is.

8 Következtetések

1. A posztoperatív időszak első hetében a bölcsességfog eltávolítását követő fájdalom VAS mérve szignifikáns csökkenést mutatott az albuminnal bevont csontgraft esetén.
2. Egy éves CBCT kontroll vizsgálat igazolta, hogy a xenograft alkalmazásakor egyetlen esetben sem alakult ki homogén csontstruktúra.
3. Egy éves CBCT kontroll vizsgálat igazolta, hogy az alveolus prezervációs eseteknél tasakképződés kevésbé fordult elő.
4. Egy éves mikromorfológiai vizsgálattal igazoltuk, hogy több trabekula és több csont képződött alveolus prezervációs esetekben, mint a kontroll csoportban. A porozitás értékek és a trabekula vastagság értékekben az albuminnal bevont allograft a kontroll és a xenograft között helyezkedve el.
5. Egy egyedi endodontiai ellátás kapcsán és az azt követő mikrosebészeti ellátáshoz szükséges a kezelést megelőző és követéses CBCT felvétel lehetővé tette száminkra, hogy az első endodontiai célú fúziós képet előállítsuk élő beteg kezelése kapcsán.

9 Összefoglalás

Alsó bölcsesség fog műtétek postoperatív szövődménye az ödéma és a fájdalom. A legalacsonyabb fájdalomértékeket abban a csoportban találtuk ahol albumin bevonatú allograftot alkalmaztunk az alveolus kitöltésére, így a legjobban tolerálhatóvá téve a postoperatív kellemetlenségeket. A xenograft csoportban hasonló posztoperatív fájdalmat és ödémát tapasztaltak a betegek. Az albumin a sebgyógyulási mechanizmusokat is felgyorsította. Ismert tény a plasztikai és rekonstruktív sebészetben a sebgyógyulási hajlam korrelál a serumban keringő albumin mennyiségével. A magas albumin koncentráció esetén kevésbé fordul elő idegtest reakció és optimálisabbak a szöveti regeneráció feltételei. Ez kevesebb fájdalmat is jelent posztoperatív a betegeknek. A korábbi microCT elemzések, melyeket vagy sinus liftek során, vagy implantációs osteotomiák során trepánnal nyert csontmintákon végeztünk, korellációt mutattak a csontintegráció, graft maradványok mennyiségi értékeiben. Az általunk végzet vizsgálat során a BoneAlbumin esetében nem volt észlelhető reziduális csontgraft vagy sequester. Ez is arra utal, hogy a remodelling során az általunk alkalmazott allograft maradéktalanul átépül, és a natív csontképhez legjobban hasonló tulajdonságokat mutat. Vizsgálatunk 1 éves időtartamra kiterjedően végeztük, azonban a csont dinamikus terhelése és annak folyamatos átépülése a graft hosszú távú követését is felvetheti.

10 Summary

Oedema and distress are the most common postoperative complications of the lower wisdom teeth surgeries. The lowest distress level can be found in those groups, where allografts with albumin coating was used to fill up the alveolar socket, which made these postoperative complications tolerable. In those groups, where xenografts were used, similar postoperative symptoms were detected. Furthermore, the albumin sped up the regenerative mechanisms. It is a well known fact in plastic and reconstructive surgery, that there is a correlation between regeneration and the albumin level of the serum. Foreign body reaction occurs less frequently and the conditions for an optimal regeneration are better in case of a higher serum albumin concentration. This leads to less postoperative pain for the patient. In previous microCT analysis, which was carried out on bone samples taken during sinus lifts and implantation osteotomies using a trepan, a correlation can be found between the osteointegration and the grafts residues quantitative rate. In our study on BoneAlbumin, no residual bonegraft or sequester were detected. These findings suggest, that our allograft integrates completely during remodellation, and bears the most resemblance to the native bone tissue. Although our study was carried out during a 1 year period of time, long term follow-up of the graft can be proposed, thanks to the dynamic loading and continuous remodelling of the bone.

11 Irodalomjegyzék

- [1] J. Szentágothai and M. Réthelyi (2006) Funkcionális anatómia I. pp. 225–249.
- [2] T. Zelles (2007) Orálbiológia., Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, , pp. 49–67.
- [3] S. C. Clark and R. Kamen, (1987) The human hematopoietic colony-stimulating factors., *Science*, vol. 236, no. 4806, pp. 1229–1237,.
- [4] J. Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, and P. Zioupos, (1998) Mechanical properties and the hierarchical structure of bone, *Med. Eng. Phys.*, vol. 20, no. 2, pp. 92–102,.
- [5] A. Fonyó (2014) Az orvosi élettan tankönyve, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, p. 311–323.
- [6] N. Reznikov, R. Shahar, and S. Weiner, (2014) Bone Hierarchical Structure in 3 Dimensions, *Acta Biomater.*, vol. 10, no. 9, pp. 3815–3826,.
- [7] <https://www.orthobullets.com/basic-science/9003/bone-matrix>. [Online]. Available: <https://www.orthobullets.com/basic-science/9003/bone-matrix>.
- [8] M. L. Samchukov, (2001) Craniofacial Distraction Osteogenesis, Mosby, pp. 3–17.
- [9] S. Krompecher and E. Kerner, (1967) Callus Formation Symposium on The Biology of Fracture Healing, *Symp. Biol. Hungarica* 7., pp. 75–76,
- [10] T. KARLINGER and J. SAS (1961), The role of mechanical factors in callus formation (an experimental work). I. Results obtained by bone marrow nailing,.

- Bruns. Beitr. Klin. Chir.*, pp. 265–280,
- [11] S. Gilbert, (2000) *Developmental Biology*, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10056/>. [Accessed: 01-Jan-2018].
- [12] T. Divinyi (2007) *Orális implantológia* p. 69.
- [13] Z. Nagy, L. Szekeres, and P. Lakatos (2007) Csont-, ízületi daganatok és daganatszerű elváltozások, *Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest*, p. 303–307.
- [14] V. P. Terranova, L. C. Franzetti, S. Hie, and U. M. E. Wikesj (1987) Biochemically mediated periodontal regeneration, *J. Periodontal Res.*, vol. 22, no. 3, pp. 248–251,.
- [15] D. Gospodarowicz, N. Ferrara, L. Schweigerer, and G. Neufeld, (1987) Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor, *Endocr. Rev.*, vol. 8, no. 2, pp. 95–114,.
- [16] I. Gera (2009) *Parodontológia*, Semmelweis Kiadó pp. 372–375.
- [17] R. a Ignocz and J. Massagué (1986), Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix., *J. Biol. Chem.*, vol. 261, no. 9, pp. 4337–45,.
- [18] O. A. Krishnan, Venkatesh; Byrant, H.U.; MacDougald (2006), Regulation of bone mass by Wnt signaling, *J. Clin. ...*, vol. 116, no. 5, pp. 1202–1209,.
- [19] J.-R. Zhang, X.-J. Liu, W.-D. Xu, and S.-M. Dai (2016), Effects of tumor necrosis factor- α inhibitors on new bone formation in ankylosing spondylitis, *Jt. Bone Spine*, vol. 83, no. 3, pp. 257–264,.
- [20] J. H. M. Feyen, F. E. di Padova, U. Trechsel, and P. Elford (1989), Interleukin-6 is produced by bone and modulated by parathyroid hormone, *J. Bone Miner. Res.*, vol. 4, no. 4, pp. 633–638,.
- [21] R.J Miron , Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD (2016) Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future, *J. Clin. Periodontol.*, vol. 43, no. 8, pp. 668–683,.

- [22] T. Zelles (2007) *Orális biológia*, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, pp. 31–38.
- [23] D. Hunter, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV(2001) Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation, *J Bone Min. Res*, vol. 16, no. 2, pp. 371–378.
- [24] Cope, Graham & Cope, Anwen. (2011). The periodontium: an anatomical guide. *Dental Nursing*. 7. 376-378. 10.12968/denn.2011.7.7.376.
- [25] L. Ev and R. A (2015). Uj, Alveolar socket healing : what can we learn ?, vol. 68, pp. 122–134.
- [26] N. P. Lang and J. Linde (2015), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Sixth..
- [27] D. A. Atwood (1962), Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges,.
- [28] D. A. Atwood (1963), Postextraction changes in the adult mandible as illustrated by microradiographs of midsagittal sections and serial cephalometric roentgenograms, *J. Prosthet. Dent.*, vol. 13, pp. 810–824,.
- [29] J. K. (1963) A study of dimensional changes occurring in the maxilla after tooth extraction - Part I Normal healing, *Aust. Dent. J.*, pp. 428–433,.
- [30] J. Pietrokovski, R. Starinsky, B. Arensburg, and I. Kaffe (2007), Morphologic Characteristics of Bony Edentulous Jaws, *J. Prosthodont.*, vol. 16, no. No 2, pp. 141–147.
- [31] L. Schropp (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*. Aug;23(4):313-23
- [32] W. L. Tan, T. L. T. Wong, M. C. M. Wong, and N. P. Lang (2012) A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans, *Clin. Oral Implants Res.*, vol. 23 Suppl 5, pp. 1–21, Feb.
- [33] M. N. Pinho Roriz VL, Novaes AB Jr, Taba M Jr, Grisi MF, de Souza SL, Palioto DB. (2006) Titanium membranes in prevention of alveolar collapse after

- tooth extraction., *Implant Dent.*, no. 155, pp. 53–61.
- [34] V. D. W. F, D. A. F, S. D. E. Alveolar, and F. Van Der Weijden (2009), Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans : a systematic review, pp. 1048–1058,.
- [35] M. G. Araújo and J. Lindhe (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog, *J. Clin. Periodontol.*, vol. 32, no. 2, pp. 212–218,.
- [36] H. Larjava (2012) *Oral Wound Healing Cell biology and clinical management*. Wiley-Blackwell,pp.39-49.
- [37] I. Darby, S. Chen, and R. De Poi (2008), Ridge preservation: What is it and when should it be considered, *Aust. Dent. J.*, vol. 53, no. 1, pp. 11–21.
- [38] M. H. Amler (1969), The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds, *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 27, no. 3, pp. 309–318,.
- [39] S. Hansson and A. Halldin (2012) Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology, *J. Dent. Biomech.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8,.
- [40] De Risi V, Mannocci A (2013) Alveolar ridge preservation techniques: a systematic review and meta-analysis of histological and histomorphometrical data. *Clin Oral Implant Res*;26:50-68.
- [41] S. T. Chen, T. G. J. Wilson, and C. H. F. Hammerle. (2004) Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants*, vol. 19 Suppl: pp. 12–25.
- [42] C. H. F. Ha, M. G. Araujo, and M. G. Araujo (2011) Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets, pp. 2011–2013,.
- [43] B.B.K. (2001) Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 2: membrane-assisted surgical technique.,*J. Oral Implantol.*, vol. 27, no. 4, pp.

194–197.

- [44] G. Cardaropoli, M. Araujo, and J. Lindhe (2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs., *J. Clin. Periodontol.*, vol. 30, no. 9, pp. 809–818, Sep.
- [45] M. Kivovics Szabó BT, 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.*, vol. 46, no. 2, pp. 250–260.
- [46] S. K. Mishra and R. Chowdhary (2014) Heat generated by dental implant drills during osteotomy-A review, *J. Indian Prosthodont. Soc.*, vol. 14, no. 2, pp. 131–143.
- [47] T. Divinyi, *Orális implantológia*, 2007, pp. 69–100.
- [48] I. Gera, *Parodontológia*, 2009, pp. 388–393.
- [49] P. Bunyaratavej and H.-L. Wang (2001) Collagen Membranes: A Review, *J. Periodontol.*, vol. 72, no. 2, pp. 215–229.
- [50] A. A. Oghli and H. Steveling (2010) Ridge preservation following tooth extraction: a comparison between atraumatic extraction and socket seal surgery., *Quintessence Int. (Berl.)*, vol. 41, no. 7, pp. 605–9,.
- [51] P. Ledermann (1983) Sechsjährige klinische Erfahrung mit dem titanplasmabesichteten ITI-Schraubenimplantat in der Regio interforaminalis des Unterkiefers, *Mschr. Zahnheilk.*, vol. 93, pp. 1070–1089.
- [52] T. Divinyi, *Orális implantológia*, Semmelweis Kiadó, 2007, p. 109.
- [53] J.-B. Park (2010) Immediate placement of dental implants into fresh extraction socket in the maxillary anterior region: a case report., *J. Oral Implantol.*, vol. 36, no. 2, pp. 153–7,.
- [54] T. Divinyi, *Orális implantológia*, 2007, p. 71.
- [55] P. Kumar, G. Fathima, and B. Vinitha (2013) Bone grafts in dentistry, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 5, no. 5, p. 125.

- [56] A. Hari Reddi (1998) Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration, *Nat. Biotechnol.*, vol. 16, no. 3, pp. 247–252,.
- [57] D. Donati, C. Zolezzi, P. Tomba, and A. Viganò (2007) Bone grafting: Historical and conceptual review, starting with an old manuscript by Vittorio Putti,” *Acta Orthop.*, vol. 78, no. 1, pp. 19–25,.
- [58] J Arenaz-Búa, Luaces-Rey R, Sironvalle-Soliva S, Otero-Rico A, Charro-Huerga E, Patiño-Seijas B, García-Rozado A, Ferreras-Granados J, Vázquez-Mahía I, Lorenzo-Franco F, Martín-Sastre R, López-Cedrún JL (2010) A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 15, no. 3, p. e483–9,.
- [59] S. Yazar (2010) Onlay Bone Grafts in Head and Neck Reconstruction,” *Semin. Plast. Surg.*, vol. 24, no. 3, pp. 255–261.
- [60] LS Pryor, Gage E, Langevin CJ, Herrera F, Breithaupt AD, Gordon CR, Afifi AM, Zins JE, Meltzer H, Gosman A, Cohen SR, Holmes R (2009) Review of Bone Substitutes, *Cranio-maxillofacial Trauma Reconstr.*, vol. 2, no. 3, pp. 151–160.
- [61] A. Barradas, H. Yuan, C. van Blitterswijk, and P. Habibovic (2011) Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms, *Eur. Cells Mater.*, vol. 21, pp. 407–429,.
- [62] T. Divinyi, *Orális implantológia*, 2007, p. 74.
- [63] A Kolk, 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, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 40, no. 8. pp. 706–718,.
- [64] T. Albrektsson and C. Johansson (2001) Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration, *Eur. Spine J.*, vol. 10, pp. S96–S101.
- [65] R. Bucholz (2002) Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes, *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 395, no. 4, pp. 44–52.

- [66] B. D. Boyan, Weesner TC, Lohmann CH, Andreacchio D, Carnes DL, Dean DD, Cochran DL, Schwartz Z (2000) Porcine Fetal Enamel Matrix Derivative Enhances Bone Formation Induced by Demineralized Freeze Dried Bone Allograft In Vivo, *J. Periodontol.*, vol. 71, no. 8, pp. 1278–1286.
- [67] A. S. Greenwald, D. Phil, S. D. Boden, V. M. Goldberg, and Y. Khan (2001) Bone graft substitutes: facts, fictions & applications, *J. Bone Joints Surg.*, pp. 98–103.
- [68] C. R. Phillips and S. Kaye (1949) The sterilizing action of gaseous ethylene oxide; a review., *Am. J. Hyg.*, vol. 50, no. 3, pp. 270–9,.
- [69] Y.-K. Kim (2012) Bone graft material using teeth, *J. Korean Assoc. Oral ...*, vol. 38, pp. 134–8,.
- [70] F. Graziani, S. Cei, S. Ivanovski, F. La Ferla, and M. Gabriele (2007) A systematic review of the effectiveness of bone collectors., *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 22, no. 5, pp. 729–735,.
- [71] L. Andersson, K.-E. Kahnberg, and M. A. Pogrel (2014) Oral and Maxillofacial Surgery, Wiley-Blackwell, , pp. 383–403.
- [72] L. Ylikontiola, V. Lehtonen, and G. Sándor (2016) Piezo harvesting of bone grafts from the anterior iliac crest: A technical note, *Ann. Maxillofac. Surg.*, vol. 6, no. 1, p. 94,.
- [73] M. A. Reynolds, M. E. Aichelmann-Reidy, and G. L. Branch-Mays (2010) Regeneration of Periodontal Tissue: Bone Replacement Grafts, *Dent. Clin. North Am.*, vol. 54, no. 1, pp. 55–71,.
- [74] R. Crespi, P. Capparè, and E. Gherlone (2009) Dental Implants Placed in Extraction Sites Grafted With Different Bone Substitutes: Radiographic Evaluation at 24 Months, *J. Periodontol.*, vol. 80, no. 10, pp. 1616–1621,.
- [75] G. Cricchio and S. Lundgren (2003) Donor site morbidity in two different approaches to anterior iliac crest bone harvesting., *Clin. Implant Dent. Relat. Res.*, vol. 5, no. 3, pp. 161–169,.
- [76] P. Maridati, C. Dellavia, G. Pellegrini, E. Canciani, A. Maragno, and C.

- Maiorana (2015) Histologic and Radiographic Comparison of Bone Scraper and Trephine Bur for Autologous Bone Harvesting in Maxillary Sinus Augmentation., *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 30, no. 5, pp. 1128–1136,.
- [77] D. J. Hodgkinson (1992) The olecranon bone graft for nasal augmentation., *Aesthetic Plast. Surg.*, vol. 16, no. 2, pp. 129–132,.
- [78] G. A. Catone, B. L. Reimer, D. McNeir, and R. Ray (1992) Tibial autogenous cancellous bone as an alternative donor site in maxillofacial surgery: a preliminary report., *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 50, no. 12, pp. 1258–1263, Dec..
- [79] R. E. Wang and N. P. Lang (2012) Ridge preservation after tooth extraction, pp. 147–157,.
- [80] M. Iturria, R. Viegas, J. Zeballos, O. Wodowoz, and A. B. Alles (2010) Basic Design of Lyophilization Protocols, vol. 151, pp. 147–151,.
- [81] H. Ras and F. Mario (2013) EtO - Ethylene Oxide Sterilization., [Online]. Available: <https://tuttnauer.com/blog/eto-low-temperature-sterilization>. [Accessed: 01-Jan-2018].
- [82] T. W. Bauer and G. F. Muschler (2000) Bone graft materials. An overview of the basic science., *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 371, no. 1, pp. 10–27.
- [83] C. Laurencin, Y. Khan, and S. F. El-Amin (2006) Bone graft substitutes, *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 3, no. 1, pp. 49–57,.
- [84] Corals as Bone Substitutes (2016) vol. 8, no. August 2015, pp. 96–102,.
- [85] D. C. Allison, A. W. Lindberg, B. Samimi, R. Mirzayan, and L. R. Menendez (2011) A Comparison of Mineral Bone Graft Substitutes for Bone Defects, *US Oncol. Hematology*, vol. 7, no. 1, pp. 38–49,.
- [86] R. U. Marshall, T. O. Brian, and R. G. Burwell (1994) Bone Grafts, Derivates and Substitutes, Butterworth-Heinemann, pp. 245–259.
- [87] K. Saikia, T. Bhattacharya, S. Bhuyan, D. Talukdar, S. Saikia, and P. Jitesh (2008), Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects, *Indian J. Ortopedics*, vol. 42(2), p. 169–172.

- [88] J. Sanchez-Sotelo, L. Munuera, and R. Madero (2000) Treatment of fractures of the distal radius with a remodelable bone cement: a prospective, randomised study using Norian SRS., *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 82, no. 6, pp. 856–863,.
- [89] YK Kim, Yun PY, Um IW, Lee HJ, Yi YJ, Bae JH, Lee J.(2014) Alveolar ridge preservation of an extraction socket using autogenous tooth bone graft material for implant site development: prospective case series, *J. Adv. Prosthodont.*, vol. 6, no. 6, p. 521.
- [90] Z. Sheikh, C. Sima, and M. Glogauer (2015) Bone replacement materials and techniques used for achieving vertical alveolar bone augmentation, *Materials (Basel)*., vol. 8, no. 6, pp. 2953–2993,.
- [91] D. Cardaropoli, L. Tamagnone, A. Roffredo, and L. Gaveglia (2017) Evaluation of Dental Implants Placed in Preserved and Nonpreserved Postextraction Ridges: A 12-Month Postloading Study, *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, vol. 35, no. 5, pp. 677–685,.
- [92] R. Crespi, P. Cappare, and E. Gherlone (2009) Magnesium-Enriched Hydroxyapatite Compared to Calcium Sulfate in the Healing of Human Extraction Sockets: Radiographic and Histomorphometric Evaluation at 3 Months, *J. Periodontol.*, vol. 80, no. 2, pp. 210–218,.
- [93] M. D. Leventis, Fairbairn P, Kakar A, Leventis AD, Margaritis V, Lückerrath W, Horowitz RA, Rao BH, Lindner A, Nagursky H. (2016) Minimally Invasive Alveolar Ridge Preservation Utilizing an In Situ Hardening Tricalcium Phosphate Bone Substitute : A Multicenter Case Series, vol.
- [94] S. Froum, S.-C. Cho, E. Rosenberg, M. Rohrer, and D. Tarnow (2002), Histological Comparison of Healing Extraction Sockets Implanted With Bioactive Glass or Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft: A Pilot Study, *J. Periodontol.*, vol. 73, no. 1, pp. 94–102,.
- [95] C. Yang, Y. Liu, C. Li, and B. Zhang (2013) Repair of mandibular defects by bone marrow stromal cells expressing the basic fibroblast growth factor transgene combined with multi-pore mineralized Bio-Oss, *Mol. Med. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 99–104,.

- [96] Perry CR (1999) Bone repair techniques, bone graft, and bone graft substitutes. *Clin Orthop Relat Res*;360:71–86.
- [97] Lima CAA, Favarini VT, Torres AM, da Silva RA, Sato FRL (2017) Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*;21:321-326.
- [98] Hämmerle CHF, Araújo MG, Simion M. (2012) Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implant Res*;23:80-82.
- [99] Pape HC, Evans A, Kobbe P. (2010) Autologous bone graft: Properties and techniques. *J Orthop Trauma*; 24: (Suppl 1): S36–S40.
- [100] Guillaume B, Gaudin C, Georgeault S, Mallet R, Baslé MF, Chappard D. (2009) Viability of osteocytes in bone autografts harvested for dental implantology. *Biomed Mater*;4:015012.
- [101] Summers BN, Eisentsein SM. (1989) Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg Br*;71:677–680.
- [102] Nkenke E, Neukam FW. (2014) Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*;7 Suppl 2:S203-217.
- [103] Kurkcu M, Benlidayi ME, Cam B, Sertdemir Y.(2012) Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs β -tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study. *J Oral Implantol*;38:519-526.
- [104] A Monje, Monje F, Hernández-Alfaro F, Gonzalez-García R, Suárez-López del Amo F, Galindo-Moreno P, Montanero-Fernández J, Wang HL. (2015) Horizontal Bone Augmentation Using Autogenous Block Grafts and Particulate Xenograft in the Severe Atrophic Maxillary Anterior Ridges: A Cone-Beam Computerized Tomography Case Series. *J Oral Implantol*;41:366-371.
- [105] Xavier SP, Silva ER, Kahn A, Chaushu L, Chaushu G. (2015) Maxillary Sinus Grafting with Autograft Versus Fresh-Frozen Allograft: A Split-Mouth Evaluation of Bone Volume Dynamics. *Int J Oral Maxillofac Implants*;30:1137-1142.
- [106] Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A. (2000) Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol*, 2015;68:182-216.

- [107] Kattimani VS, Chakravarthi SP, Neelima Devi KN, Sridhar MS, Prasad LK (2014) Comparative evaluation of bovine derived hydroxyapatite and synthetic hydroxyapatite graft in bone regeneration of human maxillary cystic defects: a clinico-radiological study. *Indian J Dent Res*;25:594-601.
- [108] Lim HC, Kim KT, Lee JS, Jung UW, Choi SH. (2015) In vivo comparative investigation of three synthetic graft materials with varying compositions processed using different methods. *Int J Oral Maxillofac Implants*;30:1280-1286.
- [109] Umanjec-Korac S, Wu G, Hassan B, Liu Y, Wismeijer D. (2014) A retrospective analysis of the resorption rate of deproteinized bovine bone as maxillary sinus graft material on cone beam computed tomography. *Clin Oral Implants Res*;25:781-785.
- [110] Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. (2016) What Are the Risk Factors and Management Options for Infection After Reconstruction With Massive Bone Allografts? *Clin Orthop Relat Res*;474:669-673
- [111] Urist MR, Mikulski A, Boyd SD. (1975) A chemosterilized antigen-extracted autodigested alloimplant for bone banks. *Arch Surg*;110:416.
- [112] Ryser MF, Thieme S, Bornhauser M, Lehmann R, Brenner S. (2009) Serum albumin strongly influences SDF-1 dependent migration. *Int J Hematol*;89:269–275.
- [113] Yamazoe H, Uemura T, Tanabe T. (2008) Facile cell patterning on an albumin-coated surface. *Langmuir*;24:8402–8404.
- [114] Paranjape S. (2004) Goat serum: An alternative to fetal bovine serum in biomedical research. *Indian J Exp Biol*;42:26–35.
- [115] Weszl M, Skaliczki G, Cselenyák A, Kiss L, Major T, Schandl K, Bognár E, Stadler G, Peterbauer A, Csöngé L, Lacza Z. (2012) Freeze-dried human serum albumin improves the adherence and proliferation of mesenchymal stem cells on mineralized human bone allografts. *J Orthop Res*;30:489–496.
- [116] Skaliczki G, Schandl K, Weszl M, Major T, Kovács M, Skaliczki J, Szendrői M, Dobó-Nagy C, Lacza Z. (2013) Serum albumin enhances bone healing in a nonunion femoral defect model in rats: a computed tomography micromorphometry study. *Int Orthop*;37:741-745.
- [117] Horváthy DB, Váczi G, Toró I, Szabó T, May Z, Duarte M, Hornyák I, Szabó BT, Dobó-Nagy C, Doros A, Lacza Z. (2016) Remineralization of demineralized bone matrix in critical size cranial defects in rats: A 6-month follow-up study. *J Biomed*

- Mater Res B Appl Biomater;104:1336-1342.
- [118] Klára T, Csöngé L, Janositz G, Csernátóy Z, Lacza Z. (2014) Albumin-coated structural lyophilized bone allografts: a clinical report of 10 cases. *Cell Tissue Bank*;15:89-97.
- [119] Schandl K, Horváthy DB, Doros A, Majzik E, Schwarz CM, Csöngé L, Abkarovits G, Bucsi L, Lacza Z. (2016) Bone-Albumin filling decreases donor site morbidity and enhances bone formation after anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patellar tendon-bone autografts. *Int Orthop*;40:2097-2104.
- [120] Márton K, Tamás SB, Orsolya N, Béla C, Ferenc D, Péter N, Csaba DN, Lajos C, Zsombor L, Eitan M, György S. (2018) Microarchitecture of the Augmented Bone Following Sinus Elevation with an Albumin Impregnated Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft (BoneAlbumin) versus Anorganic Bovine Bone Mineral: A Randomized Prospective Clinical, Histomorphometric, and Micro-Computed tomography study. *Materials*;11:202-216.
- [121] Urist MR. (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science*;150:893–899.
- [122] Bharat B, Pankaj K, Sanjeev K, Vidhi CR, Kanika S, Shipra B. (2017) Piezosurgery versus Rotatory Osteotomy in Mandibular Impacted Third Molar Extraction. *Ann Maxillofac Surg*;7:5–10.
- [123] Karas PL, Goh SL, Dhital K. (2015) Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;21:777-786.
- [124] Despoudi K, Mantzoros I, Ioannidis O, Cheva A, Antoniou N, Konstantaras D, Symeonidis S, Pramateftakis MG, Kotidis E, Angelopoulos S, Tsalis K. (2017) Effects of albumin/glutaraldehyde glue on healing of colonic anastomosis in rats. *World J Gastroenterol*;23:5680-5691.
- [125] Zhou Y, Gao L, Peng J, Xing M, Han Y, Wang X, Xu Y, Chang J. (2018) Bioglass Activated Albumin Hydrogels for Wound Healing. *Adv Health Mater*;16:e1800144. doi: 10.1002/adhm.201800144.
- [126] Kivovics M, Szabó BT, 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;46:250-260.
- [127] Bakhshalian N, Freire M, Min S, Wu I, Zadeh HH. (2018) Retrospective Analysis of the Outcome of Ridge Preservation with Anorganic Bovine Bone Minerals: Microcomputed Tomographic Assessment of Wound Healing in Grafted Extraction Sockets. *Int J Periodontics Restorative Dent*;38:103-111.
- [128] Szabo BT, Pataky L, Mikusi R, Dobo-Nagy C. (2012) Comparative evaluation of cone-beam CT equipment with micro-CT in the visualization of root canal system. *Ann Ist Super Sanita*;48:49-52.
- [129] Molly L, Vandromme H, Quirynen M, Schepers E, Adams JL, van Steenberghe D. (2008) Bone formation following implantation of bone biomaterials into extraction sites. *J Periodontol*;79:1108-1115.
- [130] Tu V, Kumar S. (2018) Limited evidence suggests that alveolar ridge preservation is more favorable than unassisted socket healing in minimizing alveolar ridge dimensional changes after extraction. *J Evid Base Dent Pract*;18:85-87.
- [131] Urban IA, Lozada JL. (2010) A Prospective Study of Implants Placed in Augmented Sinuses with Minimal and Moderate Residual Crestal Bone: Results After 1 to 5 years. *Int J Oral Maxillofac Implants*;25:1203-1212.
- [132] Ivanovic A, Bosshardt DD, Mihatovic I, Schwarz F, Gruber R, Sculean A. (2014) Effect of pulverized natural bone mineral on regeneration of three-wall intrabony defects. A preclinical study. *Clin Oral Invest*;18:1319-1328.
- [133] Backman B, Wahlin YB. (2001) Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *Int J Pediatr Dent*;11:11-17.
- [134] Hulsmann M. (1997) Dens invaginatus: aetiology, classification, prevalence, diagnosis, and treatment considerations. *Int Endod J*;30:79-90.
- [135] Oehlers F. Dens Invaginatus. I. (1957) Variations of the invagination process and associated anterior crown forms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*;10:1204-1218.
- [136] Omnell K, Swanbeck G, Lindahl B. (1960) Dens invaginatus. II. A microradiographical, histological and micro X-ray diffraction study. *Acta Odontol Scand*;18:303-330.

- [137] Beynon A. (1982) Developing dens invaginatus (dens in dente). A quantitative microradiographic study and a reconsideration of the histogenesis of this condition. *Brit Dent J.*;153:255-260.
- [138] De Smit A, Jansen H, Dermaut L. (1984) An histological investigation of invaginated human incisors. *J Biol Buccale.*;12:201-209.
- [139] Rotstein I, Stabholz A, Heling I, Friedman S. (1987) Clinical considerations in the treatment of dens invaginatus. *Endod Dent Traumatol.*;3:249-254.
- [140] Hommez GMG, De Moor RJG, Braem M. (2003) Endodontic treatment performed by Flemish dentists. Part 2. Canal filling and decision making for referrals and treatment of apical periodontitis. *Int Endod J.*;36:344-351.
- [141] Hallet G. (1953) The incidence, nature, and clinical significance of palatal invagination in the maxillary incisor teeth. *Proc R Soc Med.*;46:491-499.
- [142] De-Deus G, Brandao MC, Fidel RAS, Fidel SR. (2007) The sealing ability of GuttaFlow in oval-shaped canals: an ex vivo study using a polymicrobial leakage model. *Int Endod J.*;40:794-799.
- [143] Kovacs M, Fejérdy P, Dobo-Nagy C. (2008) A fém műtermék a fejnyaki cone-beam CT (CBCT) képeken. [Metal artefact on head and neck cone-beam CT images] *Fogorvosi szemle*;101:171-178.
- [144] Woods RP (2014) AIR (Automated Image Registration) (Online).. <http://bishopw.loni.ucla.edu/air5/>
- [145] Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. (1993) MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomo.* ;17:536-546.
- [146] Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. (1998) Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomo.*;22:139-152.
- [147] Tsukada G, Tanaka T, Torii M, Inoue K. (2004) Shear modulus and thermal properties of gutta percha for root canal filling. *J Oral Rehab.*;31:1139-1144.
- [148] Meyer KM, Kollmar F, Schirrmeister JF, Schneider F, Hellwig E. (2006) Analysis of shrinkage of different gutta-percha types using optical measurement methods. *Schweiz Mon Schr Zahnmed.*;116:356-361.

- [149] Patel S, Brandy E, Wilson R, Brown J, Manocci F. (2013) The detection of vertical root fractures in root filled teeth with periapical radiographs and CBCT scans. *Int Endod J*;46:1140-152.
- [150] Jae HP, Kiyoshi T, Payam O. (2015) 3-Dimensional cone-beam computed tomography superimposition: A review. *Semin Orthod*;21:263–273.
- [151] Peters OA, Peters CI, Schöneberger K, Barbakow F. (2003) ProTaper rotary root canal preparation: effects of canal anatomy on final shape analysed by micro CT. *Int Endod J*;36:86-92.
- [152] Bergmans L, Van Cleynenbreugel J, Wevers M, Lambrechts P. (2001) A methodology for quantitative evaluation of root canal instrumentation using microcomputed tomography. *Int Endod J*;34:390-398.
- [153] Windisch P, Szendroi-Kiss D, Horváth A, Suba Z, Gera I, Sculean A. (2008) Reconstructive periodontal therapy with simultaneous ridge augmentation. A clinical and histological case series report. *Clin Oral Investig. Sep*;12(3):257-64.

12 Saját publikációk jegyzéke

1.Minya, F ; Trimmel, B ; Simonffy, L ; Dobó-Nagy, C ; Gyulai-Gaál, S
Odontoma Removal and Oral Rehabilitation via Insertions of Albumin and Gentamycin
Coated Bone Allograft and Dental Implants - A Case Report

BIOMEDICAL JOURNAL OF SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH 33 : 26116-26120. (2021)

2.Minya, Fanni ; Trimmel, Balint ; Simonffy, Laszlo ; Gyulai-Gaal, Szabolcs ; Lacza,
Zsombor ; Dobo-Nagy, Csaba

Alveolar preservation with albumin and gentamycin-coated allograft after third molar
tooth removal

APPLIED SCIENCES-BASEL 11 : 2 : 586-600. (2021)

3.Simonffy, Laszlo ; Minya, Fanni ; Trimmel, Balint ; Lacza, Zsombor ; Dobo-Nagy,
Csaba

Albumin-Impregnated Allograft Filling of Surgical Extraction Sockets Achieves Better
Bone Remodeling Than Filling with Either Blood Clot or Bovine Xenograft

INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL
IMPLANTS 35 : 297-304. (2020)

4.Gyulai-Gaál, Sz ; Minya, F ; Trimmel, B ; Simonffy, L

Az implantológia helye a fogcsírahiányos esetek ellátásában

FOGORVOSI SZEMLE 112 : 77-81. (2019)

5.Simonffy, L ; Gyulai-Gaál, Sz ; Dobó, Nagy Cs ; Szabó, BT

Fibrosus dysplasia differenciál-diagnózisa

FOGORVOSI SZEMLE 111 : 74-78. (2018)

6.Mensch, Karoly; Simonffy, Laszlo; Dombi, Csaba; Szabó, Bence Tamas; Varga,
Jozsef; Juhasz, Alexander; Dobo-Nagy, Csaba

Endodontic and microsurgical treatments of maxillary lateral incisor dens invaginatus in
combination with cone-beam-computed tomography fusion imaging

ORAL RADIOLOGY 33 : 147-152. (2017)

13 Ábrák internetes hivatkozásainak jegyzéke

1.ábra: <http://www.humananatomychart.us/wp-content/uploads/2015/11/bone-marrow-labeled-spongy-bone-and-compact-bone.jpg>

2.ábra: <https://textimgs.s3.amazonaws.com/boundless-biology/604-bone-cells.jpeg>

3.ábra: <https://userscontent2.emaze.com/images/1ef25d35-2b95-4815-9bc6-1749667835f3/dd58fa10aea9664396adf3377fb3a58b.jpg>

4.ábra: BTR Image Library, University of York
<https://images.york.ac.uk/viewpicture.tlx?containerid=26215013459&pictureid=52617695986> [accessed 6 jul, 2021]

7.ábra: (https://www.researchgate.net/figure/CT-images-and-drawings-of-the-mandible-show-the-classification-of-alveolar-bone-atrophy_fig6_47701044) [accessed 6 Jul, 2021]

8.ábra: <https://www.orthopaedicsone.com/x/MAJCB>

12.ábra: <http://www.smile-mag.com/UserFiles/Image/1....jpg>

13.ábra: <http://anatomia.uw.hu/ora-020/ora-020-kk.jpg>

14.ábra: https://pocketdentistry.com/wp-content/uploads/285/B9780323043731500472_f40-05-9780323043731.jpg

15.ábra: <https://www.barrowneuro.org/wp-content/uploads/Figure-7.-Calvarial-bone-grafts.jpg>

16.ábra: Jeong H-J, Gwak S-J, Seo KD, Lee S, Yun J-H, Cho Y-S, Lee S-J. Fabrication of Three-Dimensional Composite Scaffold for Simultaneous Alveolar Bone Regeneration in Dental Implant Installation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5):1863. <https://doi.org/10.3390/ijms2105186>

14 Köszönetnyilvánítás

Jelen dolgozat megszületéséhez szeretnék köszönetet mondani a fáradhatatlan támogatásért és oktatásért Dobó Nagy Csaba Professzor Úrnak a témavezetésért és szakmai hozzáértéséért, nem utolsósorban a kitartó noszogatásért. Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs Tanár Úrnak, hogy a szárnyai alá vett és kitartóan a mai napig tanít és támogat.

Dr. Lacza Zsombornak az innovációért és a lehetőségért, hogy számunkra biztosította találmányát és hozzájárult, hogy annak szájsebészeti kipróbálásában és alkalmazásában elsők legyünk a világon. A Semmelweis Egyetem Orális Diagnosztikai Tanszék minden dolgozójának a soron kívüli segítségért és támogatásért.

Köszönöm családomnak a támogatást és megértést. Édesanyámnak a lehetőséget és tudást, amivel megalapozta és lehetővé tette, hogy eljussak a dolgozat megalkotásáig. Szeretett nagyszüleimnek akik szívügyüknek tekintették, hogy tudományos munkám megszülessen. Testvéremnek a fáradhatatlan számítógépes segítségéért, és családom minden tagjának.

Továbbá köszönöm mindenkinek, aki bármilyen formában hozzájárult a dolgozat létrejöttéhez és szakmai tudásom és tapasztalatom fejlődéséhez.