

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2587.

TRIMMEL BÁLINT

Fogorvostudományi kutatások
című program

Programvezető: Dr. Varga Gábor, egyetemi tanár
Témavezető: Dr. Szabó György, professor emeritus

Csontpótló anyagok csontképző képességének
kvantitatív értékelése külső arcüregemelést
követően, valamint egy humán szérum albumin
bevonatú allograft és A-PRF együttes
alkalmazásának klinikai, hisztológiai és mikroCT
eredményei hasonló indikációban

Doktori értekezés

Dr. Trimmel Bálint

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó György, DSc., professor emeritus

Hivatalos bírálók: Dr. Nagy Katalin, DSc., egyetemi tanár
Dr. Molnár Bálint, Ph.D., egyetemi docens

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	3
2. Bevezetés (irodalmi háttér)	5
2.1. A sinus maxillaris fogászati implantológiai vonatkozásai	5
2.2. A sinus maxillaris sebészi anatómiája	5
2.3. A fogatlan posterior maxilla klasszifikációja és augmentációs stratégiái	6
2.3.1. Az arcüreg-augmentáció műtétechnikái	8
2.3.2. Arcüregemeléshez alkalmazható csontpótló anyagok	13
2.3.3. Barrier membránok	23
2.4. Arcüreg-augmentáció során használt bioanyagok szövetintegrációjának vizsgáló módszerei	26
2.4.1. Képalkotó vizsgálatok	26
2.4.2. Szövettan és hisztomorfometriai vizsgálat	27
2.4.3. Mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT)	29
2.5. Fogászati implantátumok szövetstabilitásának vizsgáló módszerei	31
2.5.1. Képalkotó vizsgálatok	31
2.5.2. Biomechanikai vizsgálatok	32
2.6. A vizsgálataink aktualitása	35
3. Célkitűzések	36
4. Módszerek	38
4.1. A szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis módszertana	38
4.2. A randomizált prospektív klinikai vizsgálat módszertana	44
4.2.1. Beteganyag	44
4.2.2. Sebészi beavatkozások	45
4.2.3. Rezonancia frekvencia analízis (RFA)	49
4.2.4. Mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT)	50
4.2.5. Szövettani és hisztomorfometriai vizsgálat	50
4.2.6. Statisztikai analízis	51
5. Eredmények	53
5.1. A szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis eredményei	53
5.2. A randomizált prospektív klinikai vizsgálat eredményei	66
5.2.1. A rezonancia frekvencia analízis (RFA) eredményei	68

5.2.2. A mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT) eredményei	69
5.2.3. A szövettani és hisztomorfometriai vizsgálat eredményei	73
6. Megbeszélés	75
6.1. Külső arcüregemelésre használt csontpótló anyagok értékelése szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis alapján	75
6.2. Az NMA eredményeinek értékelése	77
6.3. Humán szérum albumin bevonatú allograft és A-PRF együttes alkalmazása külső arcüregemelés esetén	81
7. Következtetések	85
7.1. Következtetések a metaanalízis eredményei alapján	85
7.2. Következtetések a klinikai vizsgálat és a rezonancia frekvencia analízis (RFA) eredményei alapján	86
7.3. Következtetések a mikromorfometriai vizsgálataink (mikroCT) eredményei alapján	86
7.4. Következtetések a szövettani és hisztomorfometriai vizsgálataink eredményei alapján	87
7.5. Új eredmények	88
8. Összefoglalás	89
Summary.....	90
9. Irodalomjegyzék	91
10. Saját publikációk jegyzéke	123
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	123
10.2. A disszertációtól független közlemények	123
11. Köszönetnyilvánítás	125

1. Rövidítések jegyzéke

A-PRF: advanced platelet-rich fibrin, alacsony centrifugálási protokoll szerint előállított vérlemezkékben gazdag fibrin

ATB: autogenous tooth bone graft material, autológ fogból előállított csontgraft

BCP: biphasic calcium phosphate, bifázikus kalcium-foszfát

BMA: bone marrow aspirates, csontvelő aspirátum

BMC: bone marrow concentrate, csontvelő koncentrátum

BMP: bone morphogenic protein, csont morfogénikus protein

BS/BV: specific bone surface, specifikus csontfelszín

BS/TV: bone surface density, csontfelszín denzitás

BV/TV: bone volume fraction, csonttérfogat-arány

β -TCP: beta-tricalcium-phosphate, béta trikálcium-foszfát

CBCT: cone beam computed tomography, cone-beam komputertomográfia

Conn.: connectivity, konnektivitás

CrI: credibility intervals, „hihetőségi intervallum”

CT: computed tomography, komputertomográfia

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

EMD: enamel matrix derivate, zománc mátrix derivátum

FFB: fresh frozen bone, friss fagyasztott csont

FDBA: freeze-dried bone allograft, liofilizált allograft

HA: hidroxipapatit

ISQ: implant stability quotient, implantátum stabilitási mérőszám

MCT: multislice computed tomography, többszeletes komputertomográfia

MD: mean difference, átlagkülönbség

MSA: maxillary sinus augmentation, arcüreg-augmentáció

MSC: mesenchymal stem cell, mesenchymalis őssejt

NB: newly formed bone, újonnan képződött csont

NMA: network meta-analysis, hálózati metaanalízis

NMT: non-mineralized tissue, nem mineralizált szövet

μ CT: microcomputed tomography, mikroCT

OIM: optimális információméretet

PGA: polyglycolic acid, poliglikolát

PMMA: poli-metil-metakrilát

PHEMA: poli-hidroxi-etil-metakrilát

PLA: polylactic acid, polilaktát

PLGA: poly(lactic-co-glycolic acid), polilaktát-poliglikolát tartalmú polimer

Po(op): open porosity, nyitott porozitási arány

Po(tot): total porosity, teljes porozitási arány

PRF: platelet rich fibrin, vérlemezkékben gazdag fibrin

PRGF: plasma-rich in growth factors, növekedési faktorokban gazdag vérplazma

PRP: platelet rich plasma, vérlemezkékben gazdag plazma

PTFE: polytetrafluoroethylene, politetrafluoroetilén (teflon)

PTV: Periotest value, Perioteszt érték

RFA: rezonancia frekvencia analízis

RG: residual graft particle, visszamaradt csontpótló szemcse

rhBMP: recombinant human bone morphogenic protein, rekombináns humán csont morfogénikus protein

SDBA: solvent dehydrated bone allograft, deproteinizált csont allograft

SUCRA: surface under the cumulative ranking, valószínűségi görbék, görbe alatti terület értékei

Tb.Pf: trabecular bone pattern factor, trabekuláris csont mintázati faktor

Tb.Sp: trabecular separation, trabekulák közti távolság

Tb.Th: trabecular thickness, trabekuláris vastagság

TCP: tricalcium phosphate, trikálcium-foszfát

VAS: vizuális analóg skála

VOI: volume of interest, releváns térfogat

2D: kétdimenziós

3D: háromdimenziós

2. Bevezetés (irodalmi háttér)

2.1. A sinus maxillaris fogászati implantológiai vonatkozásai

A fogászati implantátumok, implantációs fogpótlások használata a 20. század végére fokozatosan a mindennapi szájsebészeti, fogászati ellátás részévé vált. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy megfelelő csontkínált esetén a titánból készült csavarimplantátumokra készített fogpótlások biztonságosan, hosszútávon kiszámítható eredménnyel alkalmazhatóak, mind funkcionálisan, mind esztétikailag a saját fogakkal egyenértékű rehabilitációs lehetőséget jelenthetnek a páciensek többsége számára. A maxilla molaris régiójában a fogak elvesztése, illetve a sinus maxillaris pneumatizációja során kedvezőtlen anatómiai viszonyok alakulhatnak ki, melyek az implantáció számára elégtelen csontkínálatot eredményeznek. Ezen kedvezőtlen anatómiai viszonyok megváltoztatását célzó augmentációs műtét az arcüregemelés, mely során a sinus maxillaris nyálkahártyájának (Schneider-membrán) átpozicionálásával létrehozott teret autológ csonttal vagy bioanyagokkal feltöltve a rendelkezésre álló vertikális csontkínálat megnövelhető, így a terület alkalmassá válhat fogászati implantátum beültetésére.

2.2. A sinus maxillaris sebészi anatómiája

A sinus maxillaris vagy arcüreg a maxilla testét kitöltő piramis alakú, 0,5-1,5 mm vastagságú csillószőrös hengerhámmal bélelt, légtartó üreg (1-3). Az üreg alapját az orrjárat laterális fala képezi, csúcsi része a processus zygomaticus felé tekint, összeköttetését az orrüreggel a hiatus semilunaris jelenti, mely a középső orrjáratba nyílik a concha nasalis media alatt. Az arcüreget cranialis irányban a maxilla pars orbitalisa határolja, elülső fala a facies anterior, hátulsó fala a tuber maxillae facies infratemporalisa, míg caudalis irányban határa konvex kiboltosulással a maxilla processus alveolarisa irányába terjed ki (1). Az arcüreg legmélyebb pontja általában az első molarisok területére lokalizálódik. A maradó fogak előtörése után megfigyelhető a sinus maxillaris fokozatos pneumatizációja, végső méretét 18-21. életév között éri el (1). Kiöblösödései változatos formát mutathatnak, ezen recessusok gyakran a molaris fogak gyökerei közé terjednek, az arcüreg nyálkahártyája és a fogak gyökércsúcsai közvetlen

kapcsolatba kerülnek (1, 4). Ezen fogak eltávolítása során az arcüreg nyálkahártyája sérülhet, oroantralis kommunikáció alakulhat ki, melyet műtétilag szükséges zárni (1). A molaris és premolaris fogak elvesztése következtében kialakuló csontleépülés, illetve a hiányzó fogak területén bekövetkező secunder arcüreg pneumatizáció során a maxilla processus alveolarisának vertikális és horizontális dimenziója csökken (4). Az arcüreg vérellátásában főleg az a. maxillaris ágai, az a. infraorbitalis, az a. palatina major és az a. alveolaris superior posterior, kisebb részben az a. facialis vesz részt (2-4). Cadavereken végzett vizsgálatok alapján a. infraorbitalisból leágazó aa. alveolares superiores medii et anteriores és az a. alveolaris superior posterior között az arcüreg facialis fala mentén intra- és extraossealis anastomosisok alakulnak ki (5-7). Ezen arteriás anastomosisok átmérője 0-3 mm, intraossealisan az állcsontgerinc élétől 10-20 mm közötti, extraossealisan valamivel nagyobb távolságban futnak, és az arcüreg területén végzett műtétek során vérzéses szövődemény forrásai lehetnek (5, 7-9).

2.3. A fogatlan posterior maxilla klasszifikációja és augmentációs stratégiái

Fog elvesztést követően a processus alveolarisban funkcionális terhelés hiányában atrophias folyamatok kezdődnek meg, melyek során az alveolus csontállománya mind vertikális, mind horizontális dimenziójában csökken (4). A maxilla processus alveolarisának formája, csontmennyisége, valamint intercuspidalis pozícióban az alsó és felső állcsontok közötti interalveolaris viszonyokat figyelembe véve 5 fő kezelési csoportba sorolhatjuk a fogatlan posterior maxilla területén kialakuló foghiányokat, melyet az 1. táblázatban foglaltam össze. Mindegyik csoport más sebészi megközelítést igényel az ideális implantációs protetikai rehabilitáció megteremtése céljából (10-12).

1. Táblázat: *A maxilla posterior régiójában kialakuló foghiányok klinikai megjelenése és implantációs kezelési stratégiája (saját táblázat).*

kezelési csoport	klinikai megjelenés	implantációs kezelési stratégia
1.	Fogászati implantátum beültetéséhez megfelelő horizontális és vertikális csontkínálat. A fogpótlás készítéséhez megfelelő horizontális és vertikális helykínálat az állcsontok között.	Fogászati implantátum beültetése és implantációs fogpótlás készítése.
2.	Fogászati implantátum beültetéséhez megfelelő horizontális csontkínálat elégtelen vertikális csontkínálattal társul az arcüreg pneumatizációja következtében. A fogpótlás készítéséhez megfelelő horizontális és vertikális helykínálat az állcsontok között.	Fogászati implantátum beültetéséhez szükséges vertikális csontkínálat arcüregemeléssel megteremthető.
3.	Jelentős mértékű horizontális resorptio a processus alveolaris területén, mely az arcüreg pneumatizációja miatt csökkent vertikális csontkínálattal társul. A fogpótlás készítéséhez megfelelő horizontális és vertikális helykínálat az állcsontok között.	Fogászati implantátum beültetéséhez szükséges horizontális és vertikális csontkínálat lateral augmentációval kombinált arcüregemeléssel teremthető meg.
4.	Fogászati implantátum beültetéséhez megfelelő horizontális csontkínálat elégtelen vertikális csontkínálattal társul. A fogpótlás készítéséhez megfelelő horizontális és jelentősen megnövekedett vertikális helykínálat az állcsontok között a processus alveolaris resorptiója következtében.	Fogászati implantátum beültetéséhez és az ideális protetikai viszonyok megteremtéséhez szükséges vertikális csontkínálat vertikális állcsont augmentációval kombinált arcüregemeléssel teremthető meg.
5.	Jelentős mértékű horizontális és vertikális resorptio a processus alveolaris területén, mely fogpótlás készítéséhez elégtelen horizontális és vertikális helykínálatot eredményez az állcsontok között.	Fogászati implantátum beültetéséhez és az ideális protetikai viszonyok megteremtéséhez horizontális és vertikális állcsontgerinc augmentációval kombinált arcüregemelés szükséges

2.3.1. Az arcüreg-augmentáció műtétechnikái

Az arcüreg területén preprotetikai célból végzett műtéti megoldások kidolgozásának kezdete az 1960-as évekre nyúlik vissza. A Boyne által leírt műtét célja a felső állcsont molaris régiójában megvastagodott alveolus redukciójával helyet teremteni fogpótlás készítéséhez, alkalmassá tenni a területet teljes lemezes fogpótlás viselésére. Az alveolus redukciós műtétek során az arcüreg közelsége miatt oroantralis kommunikáció kialakulásának veszélye állhat fenn, mely korrekciójára Boyne kétlépcsős műtéti eljárást dolgozott ki. Az első műtét során a sinus maxillaris elülső falát Luc-Caldwell műtéti megközelítésből tárta fel, az arcüreg nyálkahártyáját felemelve a nyálkahártya alatt keletkezett üreget autológ csontforgáccsal töltötte fel. Három hónappal később a második műtét során az alveolus redukciója az arcüreg megnyílásának veszélye nélkül elvégezhető volt a korábbi műtéti területen kialakult csontmennyiségnek köszönhetően (13).

A fogászati implantátumok alkalmazásának elterjedésével párhuzamosan fokozatosan jelentek meg olyan műtéti megoldások, melyek az alveolaris csontmennyiség vertikális, illetve horizontális növelését szolgálták a korábban implantátum beültetésére alkalmatlan területeken.

Boyne és James 1980-ban publikálta az első implantológiai célból végzett arcüregemelést, melyhez graftanyagként autológ csontot használtak (14).

Az arcüreg facialis falán végzett laterális behatolásos vagy nyitott sinus augmentációs műtét alaptechnikáját 1986-ban Tatum írta le (15). A műtét során az arcüreg facialis falát gerincélen vezetett mesialis vagy mesialis és distalis segédmetszéssel kiegészített mucoperiostealis lebenyképzést követően tárják fel. Az osteotomiát forgó eszközökkel (keményfém illetve gyémánt bevonatú fúrókkal) végezték. A csontablakot óvatosan betörve, azt a sinus nyálkahártyájával együtt medialis irányba felhajtva, tompa végű hajlított küret kanalak segítségével a Schneider-membrán leválasztható az arcüreg csontos faláról. Az így kialakított nyálkahártya alatti üregben ideális feltételek alakíthatóak ki implantátumok körüli új csont képződéséhez, akár csontpótló anyagok alkalmazása nélkül is (16).

Az elmúlt évtizedek során az alap műtétechnika számos technikai módosítását publikálták. A csontablak felhasználása tekintetében három alapvető technikai megoldással találkozhatunk az irodalomban:

- I. Az eredeti műtéttechnika szerint a csontablakot a sinus nyálkahártyájával együtt megemelik, majd medialis irányba forgatva az újonnan kialakuló arcüregkontúr alapjának kialakításához használják.
- II. A csontablakot annak kialakítása után eltávolítják, az arcüregemelés idejére fiziológiás sóoldatba helyezik. Az arcüregemelés és csontpótlás elvégzése után a csontablakot az eredeti pozíciójába visszahelyezve a maxilla facialis fala rekonstruálható, mely kedvezően hat a műtési területen kialakuló véralvadék stabilitására, illetve megvédi a műtési területet az esetleges kötőszövet benövéstől (17).
- III. A maxilla facialis csontfalát az arcüregemelés területén eltávolítják a Schneider-membrán feltárásához, majd ezt követően végzik el a nyálkahártya megemelését (18, 19). A csontablak eltávolításához használt módszerek függvényében az eltávolított autológ csont felhasználható arcüregemelésnél csontpótló anyagokhoz keverve (20).

A csontablak kialakításához használt eszközöket tekintve szintén számos variációval találkozhatunk az irodalomban.

A klasszikusan használt keményfém és gyémánt bevonatú gömbfúrók mellett alkalmazhatók trepán fúrók (21), reciprok mozgást végző mikrofűrészek (17), piezosebészeti eszközök (22), speciálisan arcüregemeléshez kialakított trepán, illetve vágóél nélküli kupola alakú fúrók (19, 23, 24), csontkaparók (20) is.

Az arcüregemelés és a fogászati implantátumok beültetése történhet egy időben, illetve kétlépcsős műtési eljárással. Az implantátumok behelyezhetőségének feltétele, hogy azok primer stabilitása biztosítható legyen a műtét során, melyhez minimálisan 4-5 mm megtartott állcsontgerinc szükséges. Amennyiben az implantátumok primer stabilitása nem érhető el a műtét során, azok behelyezésére a csontpótolt terület gyógyulása után kerülhet sor (10, 11).

Mint minden műtéti beavatkozásnál, az arcüregemelésnél is felléphetnek komplikációk. Intraoperatív komplikációk közül leggyakrabban a Schneider-membrán perforációjával kell számolni, mely irodalmi adatok alapján az esetek 0-60%-ban fordul elő (25, 26). Kis méretű membrán perforáció (5 mm-nél kisebb), amennyiben az arcüreg nyálkahártyájának elevatioja sikeresen elvégezhető, felszívódó varratokkal zárható, vagy felszívódó membránnal fedhető, és az augmentáció elvégezhető.

A felszívódó kollagén membránok alkalmazása nagyobb méretű membrán perforációk fedését is lehetővé teszi, viszont ebben az esetben szükség lehet a kollagén membrán varratokkal vagy titán szegecsekkel történő rögzítésére a sikeres graft adaptációhoz (25, 27).

Többszörös perforáció vagy a Schneider-membrán elszakadása esetén, mely nem teszi lehetővé a nyálkahártya elavatióját, az augmentáció nem végezhető el, a műtéti terület sinus apertusnak megfelelően zárni kell. Ebben az esetben ismételt műtétet az arcüreg nyálkahártyájának teljes gyógyulása után, a sikertelen műtét követően 3-6 hónappal később lehet megkísérteni (28).

Intraoperatív komplikációként előfordulhat még vérzés, mely az aa. alveolares superiores medii et anteriores és az a. alveolaris superior posterior közötti anastomosisokhoz köthető.

Kisebb erek esetén a vérzés vasoconstrictor tartalmú érzéstelenítő adásával, az ér komprimálásával, az ér feletti csontfal betörésével, csontviasz vagy elektrokoaguláció alkalmazásával elállítható. Nagyobb erek esetén azok kiperarálása, leköteése válhat szükségessé (25, 26).

A vérzéses komplikációk elkerüléséhez elengedhetetlenül szükséges a műtéti terület anatómiai ismerete, preoperatív 3D képalkotó felvételek gondos elemzése, az osteotomia helyének körültekintő megtervezése (25).

Intraoperatív súlyos műtéti szövödmény lehet még a graftanyag, esetleg fogászati implantátum arcüregbe kerülése. Ezekben az esetekben a műtéti terület ismételt, Luc-Caldwell szerinti feltárását követően a diszlokálódott graftanyagot, implantátumot maradéktalanul el kell távolítani. Az arcüreget fiziológiás sóoldattal átmosva, majd sinus apertusnak megfelelően eljárva, a szájüregi nyálkahártya per primam zárására kell törekedni (26, 29, 30).

Postoperatív szövődményként előfordulhat még a műtéti terület felülfertőződése, mely irodalmi adatok alapján az esetek 3 %-ában fordul elő (31).

A klasszikus, arcüreg facialis falán végzett műtéti behatolás mellett az 1990-es évektől egyre több publikáció született, melyben az arcüreg-augmentációt crestalis behatolásból végezték.

Summers 1994-ben publikálta az osteotomokkal végzett zárt arcüreg-augmentáció technikáját (32, 33).

Az eljárás lényege, hogy az állcsontgerinc felől az implantátum furatát felhasználva, tompa végű csonttömörítő műszerek és sebészi kalapács alkalmazásával az arcüreg alapján a csont tömöríthető, a csontfal kontrollált betörésével a Schneider-membrán elevatióját lehet véghez vinni. Az osteotómokkal kialakított implantátumágyba csontpótló anyag helyezhető, az osteotomokkal a sinus nyálkahártyája alá juttatható. A beavatkozás eredményeként a csontpótló anyag a tervezett implantátum gyökércsúcsa körül kupola alakban megemeli a Schneider-membránt, kitölti a területet az implantátum és az arcüreg nyálkahártyája között, a behelyezett implantátum és a csontpótolt terület gyógyulása párhuzamosan zajlik.

Ezen technika segítségével az arcüreg alapja 4-5 mm-re emelhető meg.

A műtéti eljárás előnye, hogy kisebb feltárásból elvégezhető, a beavatkozás kevésbé megterhelő a páciensek számára, az implantátum egyidejű behelyezésének köszönhetően a teljes kezelési idő rövidebb, mint a kétfázisú műtéti technikáknál. A műtéti technika feltétele az implantátum behelyezhetősége, melyhez minimum 5-6 mm megtartott állcsontgerinc szükséges, hogy az implantátum primer stabilitása biztosítható legyen (34). A műtéttechnika hátránya, hogy az arcüreg nyálkahártyájának megemelése vizuális kontroll nélkül történik, így az esetleges nyálkahártya perforációk azonosítása, ellátása nehezen kivitelezhető. A perforáció veszélye szabálytalan lefutású sinus alap esetén fokozottan fennáll. A nyálkahártya sérülése esetén annak ellátása céljából a műtét a külső arcüregemelésnél leírt műtéttechnika szerint folytatandó (34).

Az elmúlt évek során a crestalis arcüreg-augmentáció esetén is számos technikai módosítást publikáltak, melyek elsősorban az osteotómok használatából eredő komplikációk (membrán perforáció, vérzés, sebészi kalapács használatából eredő vertigo) csökkentését célozták (35-37).

Speciális piezosebészeti végződések használatával szintén kialakítható az arcüregemeléshez szükséges implantátumágy. A piezosebészeti eszközök szelektív csontvágást biztosítanak, melyek csökkentik a lágyszövetek, így a Schneider-membrán sérülését. A készülék fiziológiás sóoldattal működő irrigációs rendszere által keltett hidrodinamikus erő kihasználható a sinus-membrán elevatiójához (36, 38).

Zárt sinus-augmentációhoz kialakított, tompa-homorú végű, mélység-stopppal ellátott fúrók alkalmazása szintén az osteotómia jobb kontrollálhatóságát és a membrán perforációk csökkentését szolgálja (39).

A Schneider-membrán atraumatikus elevatiójához, a fúró sor kiegészítőjeként, az implantátumágyba egy, a fúró átmérővel egyező kanül illeszthető, melyen keresztül fecskendővel 2-3 ml fiziológiás sóoldatot juttatva a víz nyomása választja le a sinus nyálkahártyáját a csontalapról (40, 41).

A szerzők módosított fúrók segítségével ezt a technikát külső arcüregemelés esetén is sikeresen alkalmazták (40).

Az évek során mind zárt, mind nyitott arcüregemelés esetén megjelentek speciális arcüregemeléshez adaptált ballon-katéteres műtéti megoldások is, melyek alkalmazásának fő célja a Schneider-membrán perforációk csökkentése (42-45).

A műtéti megoldás lényege egy ballon-katéter bejuttatása az osteotómiás nyíláson át az arcüreg nyálkahártyája alá. A ballont levegővel vagy fiziológiás sóoldattal felfújva, a ballon választja le a nyálkahártyát a csontos alapról. A megoldás előnye, hogy a felfújott ballon nagy felületen érintkezve a nyálkahártyával kisebb, kontrolláltabb erőt kifejtve végzi el az emelést, így a perforáció valószínűségét csökkenti (46, 47).

Az elmúlt több, mint 40 év klinikai tapasztalatai alapján elmondható, hogy az arcüregemelés egy kiszámítható, a gyakorlatban jól bevált rehabilitációs megoldás, melynek alkalmazásával a fogatlan maxilla posterior régiójában gyakran tapasztalt limitált vertikális csontkínalat sikeresen korrigálható. Ezen csontpótolt területekre beültetett fogászati implantátumok sikeressége nem különbözik szignifikánsan a natív csontba ültetett implantátumokétól (48).

A műtéti technika megválasztását a műtéti terület anatómiai sajátosságai határozzák meg (11, 49-51).

Az arcüreg-augmentációs technika megválasztásánál a sinus maxillaris medialis és lateralis fala közti távolság, az arcüreg szélessége tűnik az egyik legfontosabb csontpótlás gyógyulását befolyásoló faktornak (52, 53).

Horizontális, sima lefutású arcüregalap esetén, mely az arcüreg medialis és lateralis fala közötti 12 mm-nél kisebb távolsággal párosul, jól alkalmazható a transcrestalis behatolás, míg szabálytalan lefutású, septumokkal tagolt, valamint széles lefutású arcüregalap esetén a lateralis megközelítés a célravezetőbb (50).

Az alveolaris csont vertikális dimenziója szintén befolyásolja a műtéti stratégiát.

A 6-8 mm-t meghaladó állcsontgerinc magasság esetén rövid implantátumok alkalmazása kiszámítható és biztonságos alternatívája lehet az arcüreg-augmentációs megoldásoknak (50, 54-56).

Az 5-6 mm-t meghaladó állcsontgerinc magasság esetén az implantátumok primer stabilitása biztosítható, így alkalmazható az egylépcsős műtéti protokoll. Ebben az esetben az implantátumok beültetéséhez elégséges lehet az arcüreg alapját 3-5 mm-re megemelni, így a kisebb műtéti megterhelés jelentette előny miatt, amennyiben az arcüreg anatómiai adottságai lehetővé teszik, zárt arcüregemelési technikát érdemes alkalmazni (50, 51).

Jelentősen resorbeálódott, 5 mm alatti állcsontgerinc magasság, illetve az arcüreg medialis és lateralis fala között mért 12 mm-t meghaladó szélesség esetén külső arcüregemeléssel lehet az implantátumok beültetéséhez szükséges vertikális csontmennyiséget megteremteni. Ilyen esetekben kétlépcsős műtéti protokoll alkalmazandó, az implantátumok beültetésére a csontpótlott terület gyógyulása után egy második műtét során kerülhet sor (50).

2.3.2. Arcüregemeléshez alkalmazható csontpótló anyagok

A regeneratív műtétek, így a csontpótlás alapvető célja, hogy a beavatkozás eredményeként az elveszett szövetek helyén az eredetivel megegyező, fizikai-mechanikai tulajdonságait tekintve azonos értékű szövetet hozzunk létre.

A különböző csontpótlásra alkalmas graft anyagokat csoportosíthatjuk élettani folyamatokban játszott szerepük, illetve biológiai eredetük alapján is.

Élettani felosztás alapján három csoportba sorolhatjuk a csontpótlásra alkalmas anyagokat: megkülönböztetünk osteokonduktív, osteoinduktív és osteogenetikus graft anyagokat (57).

Osteokondukció: az újonnan képződő csontszövet számára megfelelő vázat biztosító eljárás.

Osteoindukció: a csontképzésre alkalmas váz mellett az alkalmazott anyag rendelkezik a csont gyógyulását elősegítő növekedési faktorokkal is.

Osteogenesis: a csontképzés folyamata. Az ilyen típusú anyagok a vázképző tulajdonságok és csontregenerációban részt vevő növekedési faktorok mellett csontképzésben szerepet játszó sejtekkel is rendelkeznek, így önmagukban biztosítják az új csont képződéséhez szükséges feltételeket.

Biológiai eredetük alapján a csontpótlásra alkalmas anyagok lehetnek autológ (saját szövet), allogén (fajazonos), xenogén (más fajtól származó) és szintetikus eredetűek (57).

A fejezet további részében az arcüreg területén csontpótlás céljából alkalmazott anyagokat biológia eredetük szerint tárgyaljuk.

A külső arcüregemelés műtétechnikájának leírása idején a szerzők a műtétekhez graftanyagként autológ csontot használtak (14, 15). Az autológ csont osteogenetikus tulajdonságokkal bír, alkalmazásával a műtéti területen teljes értékű új csont képződését lehet elérni. Számos szerző azóta is a csontpótlásra használható graftanyagok arany sztenderdjeként hivatkozik rá. Alkalmazásának hátránya, hogy donorhelyenként eltérő osteogenetikus tulajdonságokkal rendelkeznek, az átépülési folyamatok során viszonylag nagy felszívódási potenciál jellemzi, továbbá limitált mennyiségben hozzáférhető, és alkalmazásánál donorhelyi morbiditással kell számolni (57-59).

Arcüregemeléshez autológ csont intra- és extraoralis donorterületekről is nyerhető (57).

Intraoralis donorterületek a következők: a mandibula felhágó ága, a mentum területe, a tuber maxillae területe, továbbá külső arcüregemelésnél lokális csontforgács nyerhető a maxilla facialis falán kialakított osteotomiás nyílás területének környékéről, valamint a crista zygomaticoalveolaris területéről (57).

Extraoralis donorterületként a crista iliaca, a tibia és a koponyacsont parietalis területe alkalmas autológ csontátültetésre (57).

Autológ, csontpótlásnál használható graftanyagok közé sorolhatjuk a csontvelő aspirátumokat és csontvelő koncentrátumokat, melyek osteogenetikus tulajdonságokkal bírnak, míg a különböző centrifugált vénás vérpreparátumokra osteoinduktivitás jellemző. Ezen készítmények közös jellemzője, hogy az autológ csonttranszplantációhoz viszonyítva kisebb vagy nincs donorterületi morbiditásuk, és teljesen átépülnek, felszívódnak a csontgyógyulási folyamatok során. A gyors átépülésük miatt önmagukban alkalmazva vázképző képességük nem elégséges nagy kiterjedésű csontpótló eljárásokhoz, ezért szájsebészeti gyakorlatban általában más csontpótló anyagokkal kombináltan, kompozit graftok regenerációs potenciáljának növelésére alkalmazzák őket (57).

Autológ csontvelő aspirációra a csípőlapát, a tibia, illetve a sternum területe is alkalmas lehet (60, 61).

Az eljárás lényege, hogy a donorterület izolálása és a felette lévő bőrfelület fertőtlenítése után, helyi érzéstelenítés mellett a bőrön keresztül a csontvelőbe egy hegyes végű, oldalán perforációval ellátott fém tűt vezetnek. A tű manubriumához, annak donor területbe való jutása után, az aspirációs fecskendők használata előtt egy heparinizált 10 ml-es fecskendőt csatlakoztatnak, melyen keresztül 5000 egység heparint 5 ml fiziológiás sóoldatban hígítva mossák át a tű lumenét, hogy megakadályozzák az aspirátum koagulálódását. A tű minden pozíciójában 2-4 ml aspirátum nyerhető, az aspirációs fecskendők cseréje során a tűt 90 fokkal forgatják el, az oldalán lévő perforáció így minden alkalommal más irányba tekint. 360 fok megtétele után a tű mélységén változtatnak, majd a folyamat ismételtethető (62).

Ilyen módon csípőlapát esetén akár 300 ml aspirátum is nyerhető, mely perifériás vér mellett nagy mennyiségben tartalmaz csontvelő eredetű mesenchymalis őssejteket (MSC, mesenchymal stem cell), melyek vérképző és csontképző sejtvonalak irányába is képesek differenciálódni (60, 62).

Az aspirátum centrifugálásával a sejttartalom koncentrálnak, így a preparátum regenerációs potenciálja fokozható (62).

A csontvelő-aspirációs technikákat orthopédiai területen nem gyógyuló törések kezelésében több mint 40 éve használják (63, 64), de az irodalomban találhatunk klinikai vizsgálatokat, ahol szájüregi augmentációk során, többek között külső arcüregemelésnél alkalmazták sikeresen (60, 65-67).

Autológ vérlemezke koncentrátumok vénás vérből centrifugálás útján állíthatók elő. A centrifugálás eredményeként a kémcsőben súly alapú szeparáció jön létre, a vér alakos elemei nagyobb súlyuk miatt a kémcső alján, míg a plazma a kémcső tetején helyezkedik el (68).

A vér alakos elemei közül a thrombocyták és leukocyták aktiválódásuk során számos növekedési faktort bocsátanak ki, melyek részt vesznek a környező mesenchymalis őssejtek, valamint fibroblastok, osteoblastok és endothel sejtek aktiválásában, valamint anti- és proinflammatorikus folyamatok szabályozásában (69).

Ezen tulajdonságaik miatt szájsebészeti gyakorlatban már több mint 20 éve használnak vérlemezke centrifugálási protokollokat.

Az első ilyen típusú készítmény a vérlemezkekben gazdag plazma (PRP, platelet-rich plasma) volt (68). Ambuláns szájsebészeti gyakorlatban előállítására a dupla centrifugálásos, kétlépcsős szeparáláson alapuló módszer terjedt el. A folyamat lényege, hogy az alvadásgátolt csövekbe vett vért előbb 10 percig 2400 rpm fordulatszámon centrifugálják, majd a kialakult thrombocytákat tartalmazó felülúszó plazmaréteget átszívják új kémcsövekbe, és további 10 percig 4000 rpm fordulatszámon centrifugálják. A kémcsövekben kialakult sejtmentes felülúszó réteg leszívása után a kémcsövek alján maradt thrombocytamasszát vortex segítségével szuszpendálják. A kialakuló szuszpenzió

csontpótló anyagokhoz keverhető, illetve trombin és kalcium-klorid hozzáadásával gélszerű alvadékká alakítva is alkalmazható (57).

Irodalmi adatok alapján a PRP készítményekben thrombocyták és leukocyták mellett kezdetlegesen formált fibrin háló és számos növekedési faktor, valamint pro- és anti-inflammatorikus citokinek és kemokinek is kimutathatók (69-73).

A növekedési faktorokban gazdag vérplazma készítmények (PRGF, plasma-rich in growth factors) a PRP technikai továbbfejlesztésének tekinthetők (74, 75).

A koncepció lényege, hogy a centrifugálás és szeparálás során csak a növekedési faktorokat tartalmazó plazmát használják fel, hogy a leukocytákhoz és thrombocytákhoz köthető proinflammatorikus faktorokat kiküszöböljék.

PRGF előállításához PRP-hez hasonlóan alvadásgátolt csöveket használnak. PRP előállításához képest kisebb erőt, alacsonyabb fordulatszámot és mindössze 8 perc centrifugálási időt alkalmaznak. A folyamat végén a vérvételi csövekben három elkülönült réteg figyelhető meg. A kémcső legalján a vörösvértestek, felettük egy keskeny sávban fehéres alvadék formájában a fehérvérsejtek, a kémcső tetején pedig a plazma réteg található. A plazma réteg alsó felét, melyben a thrombocyták és növekedési faktorok koncentrációja a legmagasabb, óvatosan át kell pipettázni egy másik kémcsőbe, majd az alvadási folyamatok aktiválásához 0,05ml kalcium-klorid oldatot kell hozzáadni a preparátumhoz milliliterenként. Ezt követően 15-30 perc elteltével a PRGF megalvad, zselés állagot vesz fel.

Az így nyert preparátum csontpótló anyagokhoz keverhető, préselés után membrán formájában csontpótolt területek, illetve sinus membrán perforációk fedésére alkalmazható (76, 77).

Choukroun és mtsai 2006-ban egy teljesen új eljárást publikáltak, mely a vérlemezkékben gazdag fibrin (PRF, platelet-rich fibrin) nevet kapta, és az előző technikákkal ellentétben a természetes véralvadási folyamatokra építkezik (78-81).

A PRP és PRGF technikákkal ellentétben a vérvétel natív kémcsövekbe történik, melyeket a vérvétel után centrifugálnak. A véralvadás és a centrifugálás párhuzamosan zajlik, így a kémcsőben a folyamat révén két markánsan elkülönülő réteg jön létre, a kémcső alján a vörösvértesteket tartalmazó réteg és a tetején egy sárgás fibrin alvadék. A

fibrin alvadékban a korábbi technikákhoz képest magasabb a thrombocyták és leukocyták száma, valamint a fibrinhálózat strukturáltabb, ezáltal a graftanyag jobb mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik, a növekedési faktorok raktározására és kibocsátására hosszabb ideig képes (82, 83). Az alvadékok a kémcsövekből csipesszel eltávolíthatóak, gézlapok vagy fémlapok között préselve membránként is alkalmazhatóak.

A kezdetben alkalmazott 10 perces 3000 rpm fordulatszámú centrifugálási protokollt az évek során különböző felhasználási területeknek megfelelően optimalizálták.

A centrifugálási sebesség csökkentésével a PRF sejttartalma növelhető, míg a centrifugálási idő a fibrin-mátrix mechanikai tulajdonságaira van hatással (84). Egészen rövid, 3 perces centrifugálási idővel és alacsony centrifugálási sebesség mellett injektálható PRF (i-PRF) állítható elő, mely alkalmasabb csontpótló anyagok nedvesítésére (85, 86). 8-14 perc közötti centrifugálási idők és 1300 rpm fordulatszám alkalmazásával jobb biológiai és mechanikai tulajdonságokkal rendelkező fibrin alvadék (A-PRF, advanced platelet-rich fibrin) nyerhető, mely membránként vagy regenerációs műtéteknél vázanyagként is használható (87, 88).

Autogén csontpótló anyag nyerhető még saját fogak felhasználásával (ATB, autogenous tooth bone graft material) is, melynek alapja a dentin és a csontszövet nagyfokú hasonlósága (89, 90). A módszer hátránya, hogy a csontpótló anyag előállításához fogat, fogakat kell eltávolítani, így elsősorban fogeltávolítással egy időben végzett alveolus prezerváció esetén lehet előnyös, de más indikációkban, többek között arcüregemelés esetén is használható (91-93).

Az ATB graftot kezdetekben szövetbankban állították elő, de az utóbbi években rendelői előállítási lehetőségek is megjelentek (89-91, 94).

Az eltávolított fogat az alkalmazás előtt meg kell tisztítani az idegen anyagoktól, gyökérhártya- és pulpaszövetektől, illetve el kell távolítani a korona zománc részét. Ezt követően a visszamaradt foganyagot őrléssel megfelelő szemcseméretűre kell alakítani, vagy blokk esetén gyémánt bevonatú fúróval, vízhűtés mellett a kívánt méretűre formálni. Rendelői körülmények között az előkészített alapanyagot egy speciális gépbe helyezve, desztillált víz és különféle reagensek hozzáadásával csontpótlásra alkalmassá lehet tenni (91).

Az így előállított csontpótlóanyag a fog szervetlen állománya mellett megőrzi annak kollagén tartalmát, valamint számos autogén csontnövekedésre ható faktort is tartalmaz, osteokonduktív és osteoinduktív tulajdonságokkal rendelkezik (91, 92).

Allograftok használatával az autológ szövet-transzplantációra jellemző donorhelyi morbiditás és limitált hozzáférés kiküszöbölhető. Az allograft csontpótló készítményeket élő donorból, például csípőprotézis-műtét során, vagy cadaverből nyert csontból szövetbankokban állítják elő és hozzák forgalomba (95).

Allogén transzplantáció során az átvitt sejtek, esetleges fertőző ágensek immunológiai válaszokat váltanak ki, így az allograftokat előállításuk során különböző szövettisztítási és sterilizálási folyamatoknak vetik alá (95).

A szövettisztítási folyamatok során az allogén csont osteogen sejt tartalma jelentősen csökken vagy teljesen elvész, az extracelluláris mátrixfehérjék és növekedési faktorok károsodnak és részben vagy teljesen eltávolításra kerülnek (95). A sterilizálásra leggyakrabban alkalmazott gamma-sugárzáson alapuló eljárások a csontpótló anyag struktúráját módosíthatják, mechanikai stabilitásukat csökkentik (96, 97).

A csont allograftokat előállítási folyamataik alapján az alábbi csoportokba sorolhatjuk:

- friss fagyasztott csont (FFB, fresh frozen bone)
- liofilizált csont allograft (FDBA, freeze-dried bone allograft)
- demineralizált liofilizált allograft (DFDBA, demineralized freeze-dried bone allograft)
- deproteinalizált csont allograft (SDBA, solvent dehydrated bone allograft)

Az allogen csontgraftokat kiváló osteokonduktivitásuk mellett minimális osteoinduktivitás és csekély immunogenitás jellemzi, átépülésük viszonylag gyorsan végbemegy, mely során közepes mértékű térfogatvesztéssel kell számolni (57).

Számos szájsebészeti indikációban, többek között arcüreg-augmentáció során is eredményesen alkalmazhatóak (98-100).

A csontpótlók előállítási folyamataik során elvesztett osteoinduktivitása a csontgyógyulásban szerepet játszó fehérjék, például rekombináns humán csont

morfológikus proteinek (rhBMP: recombinant human bone morphogenetic protein), illetve humán szérumban albumin, hozzáadásával fokozható (101-103).

A Semmelweis Egyetemen kifejlesztett humán szérumban albumin bevonatú allograftot több preklinikai és klinikai vizsgálatban is sikeresen alkalmazták (104-109). Az eljárás lényege, hogy az Urist-protokoll szerint előállított demineralizált liofilizált allograftot a kezelés során aseptikus körülmények között 1 percig 10%-os humán szérumban albuminba áztatják, majd kettős steril csomagolásban fagyaszttva szárítást végeznek (107). A folyamat eredményeként a csontokban természetes körülmények között jelenlevő, vízzoldékony, így a tisztítási folyamatok során kimosott albumintartalom visszapótolható, mely számos előnyös tulajdonsággal bír.

Az albumin bevonat fokozza a MSC-k migrációját és kitapadását a graft felületére (104). Továbbá az albumin szerepet játszik immunmoduláns citokinek és növekedési faktorok expressziójának szabályozásában, leírták antibakteriális hatását, és hidrofilitása révén a graft jobb adaptálhatóságát biztosítja a műtési területhez (101, 110).

Más fajokból előállított, természetes eredetű graftanyagokat xenograftoknak nevezzük. Xenograft csontpótló anyagok állíthatók elő állatok csontjából, így megkülönböztetünk szarvasmarha eredetű (bovine), sertés eredetű (porcine) és ló eredetű (equine) anyagokat. Alkalmasak lehetnek még csontpótlók előállítására korallak váza és kalcifikálódó algák is (111-114). A xenograft csoportba tartozó csontpótló anyagok közös tulajdonságai, hogy kitűnő osteokonduktív tulajdonságokkal bírnak, a csontszövet szervesetlen vázát képező hidroxipatit-tartalmuk (HA) miatt lassú biodegradáció jellemzi őket, így a csontpótló területen hosszú időn keresztül kimutathatóak.

Szarvasmarha eredetű csontpótló anyagok szájsebészeti alkalmazása az 1990-es évek elején kezdődött (115, 116). A bovine eredetű csontpótló anyagok deproteinizálására és antigén mentesítésére, a Creutzfeldt-Jakob-szindrómát kiváltó prionfertőzés megelőzésére különböző kémiai eljárásokat (nátrium-hidroxid oldattal végzett hidrotermikus hidrolízis, etilén-diamin vagy nátrium-hipoklorit alkalmazása a csont szerves állományának kioldására, vagy hidrazinnal végzett emésztés), illetve különböző magas hőmérsékleten történő hőkezelési eljárásokat alkalmaznak (117). A kémiailag

emésztett nyers csont amorf szerkezetű, mely 300 - 500 ° C hőmérsékleten történő hevítés hatására félkristályos fázisúvá válik, 700 ° C és 900 ° C közötti hőmérsékleten erősen kristályos fázisokat mutat, míg 1000 ° C fölé hevítve HA szerkezet bomlása, majd keramizációs folyamatok zajlanak le (117, 118). Az egyes gyártók bovine csontpótlói között a hőkezelési eljárásokhoz alkalmazott hőmérsékleti különbségek a csontpótló anyagok abszorptió tulajdonságaiban jelennek meg (119). Szarvasmarha eredetű csontpótló anyagoknál gyakran figyelhetők meg évekkel később is az augmentált területen változatlan formában visszamaradt, saját csontba inkorporálódott csontpótló szemcsék (120, 121).

Porcine és equine eredetű xenograftok esetén prionfertőzés átvitele nem jelent kockázatot, így antigénmentesítésre kémiai eljárások mellett alacsonyabb hőmérsékletű hőkezelést is alkalmazhatnak, ezáltal elkerülhetőek a keramizációs folyamatok, és az extracellularis mátrix kollagéntartalma is jelentős mértékben megőrizhető (122-124). Az ilyen típusú xenograftok fizikai tulajdonságai közelebb állnak a saját csontéhoz, hidrofilitásuk magasabb, átépülésük gyorsabban és nagyobb mértékben megy végbe, az új csont képződésével összhangban zajlik (122-124).

Szintetikus eredetű, vagy alloplast csontpótló anyagok használata is elterjedt a klinikai gyakorlatban. Az így előállított csontpótló anyagok vázképző tulajdonságúak, alkalmazásukkal immunológiai problémák nem merülhetnek fel. Alloplastok csoportjába tartoznak a különböző típusú kalcium-foszfátok, bioüveg kerámiák, biokompatibilis polimerek és fémek is (57).

A mesterségesen előállított kalcium-foszfát biokerámiákat amorf kalcium-foszfát vegyületekből szinterkezési eljárással állítják elő. A felhasznált alapanyag Ca/P aránya, illetve az alkalmazott nyomás- és hőmérsékletértékek (900-1250°C) határozzák meg a végtermék összetételét. Ha a Ca/P arány 1,5, akkor trikálcium-foszfát (TCP), ha 1,67-1,75 közötti, akkor hidroxipatit (HA) képződik. 1,67 alatti Ca/P arány alkalmazása vegyes végterméket eredményez, melyet bifázikus kalcium-foszfátnak (BCP) nevezünk (125-127). A HA a természetes csontszövetben is előforduló vegyület, mely szövetnedvekben nem oldódik, degradációja csak aktív sejttevékenység következtében

valószínűleg meg. A TCP vegyületek nem fordulnak elő a csontszövetben, kémiai szerkezetük, porozitásuk és szemcseméretük függvényében a szervezetbe ültetve különböző mértékű resorptión mennek keresztül, mely részben kémiai oldódásukhoz, részben aktív sejttevékenységhez köthető (128).

Szájsebészeti indikációkban alloplast anyagok közül a β -TCP, HA és 60/40 és 70/30 β -TCP/HA arányú BCP csontpótló anyagok használata a legelterjedtebb (129-134).

Szintetikusan előállított bioüveg kerámia készítményeket szájsebészeti indikációkban 1985 óta használnak csontpótló anyagként (135-139).

A bioüveg kerámiák kalcium-foszfát mellett szilícium-dioxidot és nátrium-sókat is tartalmaznak (136, 140). A kezdeti amorf, gél formátumú anyagot az elmúlt évtizedek során továbbfejlesztették, kibővítve így az indikációs területeket. Bioüveg kerámiákból habosítási eljárásokkal különböző porozitású örlemények, 3D nyomtatási eljárással térhálós struktúrák hozhatók létre (136).

Hidrofil, haemostatikus hatásuk miatt sebek fedésére, vérzéscsillapításra használhatóak. Bioaktív felületük alkalmas mineralizációs folyamatok elősegítésére, ionok leadásával osteogen és angiogen folyamatok serkentésére, különböző hatóanyagok megkötésére, műtéti területre juttatására és lokális leadására (136, 141, 142).

Csontpótló anyagnak alkalmasak lehetnek a metil-metakrilát, az etilén, a tejsav és glikolsav alapú biokompatibilis polimerek is (127, 143). Ezen polimerek kémiai összetételétől és fizikai tulajdonságaitól függ azok csontregenerációban betöltött szerepe. A csontcementként csípőprotézis műtétek során évtizedek óta használt PMMA (poli-metil-metakrilát) jó mechanikai stabilitású, bioinert anyag, melyet minimális resorptió és csontos átépülésre való képesség hiánya jellemez (127). Ezzel szemben tejsav, glikolsav alapú polimereket (PLA, poly(lactic acid); PGA, poly(glycolic acid); PLGA, poly(lactic-co-glycolic acid)) csontszövetek közé ültetve, azok viszonylagos gyors degradációjával párhuzamosan szöveti regeneráció figyelhető meg (144). Az egyik első, szájsebészeti indikációban is használt polimer a Bioplant HTR™ volt, mely egy PMMA, PHEMA (poli-hidroxi-etil-metakrilát) és kalcium-hidroxid tartalmú kompozit anyag (145). Szöveti vizsgálatok a Bioplant HTR™ kiváló osteokonduktív tulajdonságairól számoltak be parodontológiai és szájsebészeti indikációkban. Az alloplast anyag 3-4

hónap elteltével teljesen integrálódott a környező csontszövetbe, a graft szemcséi közötti területet 90%-ban újonnan képződött csonttrabekulák töltötték ki (146).

Az utóbbi években számos közlemény született a tejsav, glikolsav alapú polimerek különböző klinikai felhasználásáról. Alkalmazhatóak önmagukban graftanyagként vagy más típusú alloplastok bevonására, biológiai tulajdonságainak javítására, illetve hatóanyagok megkötésére és a degradációjuk során kontrollált lokális leadásra (147-152).

Bizonyos fémek (titán, tantál, cirkónium, platina, niób) felületén stabil oxidréteg képződik, mely megakadályozza azok korrózióját. Ezen fémeket a szövetek közé ültetve semleges viselkedést mutatnak, ezért bioinert anyagoknak tekinthetők. A felületükön lévő oxidréteg alkalmas biomolekulák megkötésére, melyekhez a csontszövet fehérjestruktúrái kapcsolódnak. Az így létrejövő, fénymikroszkópos szinten vizsgálva direkt implantátum-csont kapcsolatot nevezünk osseointegrációnak (153).

Bár a klinikai gyakorlatban csontpótló anyagként nem terjedtek el széleskörűen az ezen fémekből készült alloplastok, mégis találunk példákat az irodalomban alkalmazásukra (154-156).

A titán granulátumok csontszövetek közé beültetve vázképző, osteokonduktív tulajdonságokkal bírnak, a műtési terület gyógyulása során az újonnan képződő csontba integrálódnak (155, 156).

2.3.3. Barrier membránok

Az egyes szöveteket alkotó sejtek gyógyulásához szükséges idő jelentősen eltér, a hám- és kötőszöveti sejtek osztódási sebessége sokszorosa a csontszöveti sejtekének.

Ahhoz, hogy a csontpótolt területen a csontképzéshez szükséges feltételeket biztosítani tudjuk, szükség lehet a gyorsabban osztódó környező szövetek benövésének megakadályozására (57, 157, 158).

Ezt a célt klinikai gyakorlatban különböző barrier membránok alkalmazásával érhetjük el.

A barrier membránoknak az alábbi elvárásoknak kell megfelelnie (57, 158):

- legyen bioinert, alkalmazása lehetőleg ne váltson ki szöveti reakciót
- izoláló, sejtátnövést gátló hatása a csontgyógyulás teljes időtartamában (3-6 hónap) legyen biztosított
- legyen könnyen formálható, adaptálható a műtéti területhez

A barrier membránokat klinikai tulajdonságaik alapján két csoportba sorolhatjuk, megkülönböztetünk felszívódó és nem felszívódó membránokat (57, 157, 158).

A felszívódó membránok szövetek közé beültetve biológiai folyamatok során degradálódnak, izoláló funkciójukat elvesztik, mely ideális esetben a csontos regenerációval összhangban történik. A nem felszívódó membránokat funkciójuk betöltése után egy második műtét során szükséges eltávolítani (57, 157, 158).

Nem felszívódó membránok közül klinikai gyakorlatban a habosított (e-PTFE, expanded-polytetrafluoroethylene) és a nagysűrűségű (d-PTFE, high density-polytetrafluoroethylene) politetrafluoroetilén használata a legelterjedtebb, melyek között találunk titán szalagokkal merevített változatokat is (57, 157).

A PTFE membránok alkalmazása esetén azok széleit kis méretű titán szegecsekkel, csavarokkal rögzíteni szükséges a környező csontszövethez, hogy az augmentált terület gyógyulási ideje alatt a membrán esetleges mikromozgásait kiküszöböljük. A titán erősítés a PTFE membránok környező szövetekkel szembeni jobb mechanikai stabilitását, formatartóságát biztosítja, így használatuk alkalmas vertikális, horizontális állcsontgerinc augmentációs technikákhoz (57).

A PTFE membránok külső arcüregemelés esetén a csontablak fedésére használhatóak, de az eltávolításukhoz szükséges második műtét, illetve a használatukhoz kapcsolódó komplikációk (exponálódása esetén a felülete bakteriális kolonizációra alkalmas, az infekciót a mélyebb szövetek felé vezeti) miatt a fenti indikációban alkalmazásuk nem terjedt el széles körben (158-161).

A felszívódó membránok használata kisebb műtéti megterhelést jelent a páciensek számára, viszont hátrányukként említendő, hogy formatartásuk a PTFE membránokéhoz képest kisebb, illetve a barrier funkciójuk az alkalmazásuktól eltelt idővel folyamatosan csökken (57, 157, 158).

A kereskedelmi forgalomban kapható felszívódó membránok származhatnak természetes forrásból (kollagén membránok, pericardium membránok), illetve lehetnek szintetikus (tejsav, glikolsav illetve etilén alapú) készítmények (57, 157).

A különböző forrásokból és előállítási technológiákkal készült kollagén alapú membránok degradációs ideje 4-8 hét és 4-6 hónap között húzódik, míg a szintetikus membránok teljes lebontása akár 12 hónapot is igénybe vehet. Barrier funkciójuk idejét a szervezett gyulladásos válaszreakciójának mértéke nagyban befolyásolja, de általánosságban elmondható, hogy 4-8 hétig megfelelő védelmet biztosítanak a csontpótot területnek (57, 157, 158, 162).

A különböző típusú felszívódó membránok klinikai gyakorlatban eredményesen alkalmazhatóak külső arcüregemelés során a Schneider-membrán perforációinak, illetve a csontablak fedésére is (160, 163, 164).

Rövid ideig barrier funkciót is betöltő, fibrin alapú membránok készíthetők autológ vérlemezke preparátumokból (PRF) is, melyek alkalmasak a műtéti terület védelmére a nyálkahártyaseb hámosodásához szükséges 7-10 napig, így felhasználhatóak az arcüreg nyálkahártya sérüléseinek ellátásához, valamint a csontablak lefedésére (83, 165-167).

2.4. Arcüreg-augmentáció során használt bioanyagok szövetintegrációjának vizsgáló módszerei

2.4.1. Képalkotó vizsgálatok

A dentomaxillofacialis régió keményszöveteinek megjelenítésére röntgensugárzáson alapuló képalkotó eljárások terjedtek el a klinikai gyakorlatban(168).

Ezen képalkotó eljárások az egyes szövetféleségek eltérő sugárgyengítési képességén alapulnak, melyet a vizsgált szövetek vastagsága, sűrűsége és a szöveteket alkotó atomok rendszáma befolyásol.

Csontpótló eljárások során az augmentált területet vizsgálva röntgensugárzáson alapuló képalkotó módszerekkel elkülöníthetők a lágy- és keményszövetek egymástól, vizsgálhatjuk a graft és a recipiens terület egymáshoz való viszonyát, a röntgensugárgyengítési képességek alapján következtethetünk az egyes területeken a csont minőségére (168) .

Az arcüreg megjelenítése extraoralis képalkotó eljárásokkal lehetséges, melyek között megtalálunk kétdimenziós és háromdimenziós (2D és 3D) képalkotó modalitásokat is.

Kétdimenziós röntgenfelvételek közül a fogorvosi gyakorlatban általánosan elterjedt panoráma röntgenfelvételek alkalmasak a sinus maxillaris megjelenítésére is.

A panorámafelvétel legnagyobb előnye, hogy alacsony sugárterhelés (3-30 μSv) mellett áttekintő képet ad az állcsontokról, fogazati státuszról, az arcüreg lefutásáról, az arcüreg területén zajló patológiás folyamatokról (168, 169). Arcüreg-augmentációt követően a felvétel alkalmas a graft 2D pozíciójának megjelenítésére, így információt szolgáltat arról, hogy az közvetlen kapcsolatban áll-e a recipiens területtel, a csontpótló anyag homogénen tölti-e ki a műtéti területet, vagy sinus membrán perforáció esetén csontpótló anyag került-e az arcüregbe. A panorámafelvételen a képalkotási tulajdonságból adódó nagyítási faktort figyelembe véve távolság mérések is végezhetők, így kontroll vizsgálatok során fix pontokhoz (implantátumok, fogak gyökércsúcsa) képest megbecsülhetők a csontpótolt terület vertikális illetve horizontális dimenzióváltozásai. A panorámafelvételek hátránya a leképzési technikából adódó torzulás, az egymás mögött elhelyezkedő képletek egymásra vetüléséből adódó információvesztés (168, 169).

A csontpótolt területek valós méretekben történő megjelenítése és vizsgálata 3D képalkotó eljárásokkal lehetséges.

Az arckoponya, illetve állcsontok 3D leképezésére a többszeletes, ún. multislice CT (MCT) és a fogászati diagnosztikai igényeknek megfelelően optimalizált kúp alakú sugárnyalábot alkalmazó, ún. cone-beam CT (CBCT) felvételek alkalmasak (168, 170).

A CBCT felvételek előnye a hagyományos MCT-hez képest alacsonyabb sugárterhelése (10-1000 μSv), nagyobb felbontása (0,075-0,4 mm voxel méret) és a képalkotás során a kisebb fém sugárszórasi műtermék aránya. A hagyományos MCT ezzel szemben azonos térfogat esetén rövidebb leképezési idővel, jobb lágyszöveti megjelenítő képességgel, alacsonyabb sugárkeményedési és páciens mozgásából eredő műtermékkal rendelkezik. Alkalmas csontdenzitás mérésére, viszont alacsonyabb felbontás (0,35-0,5 mm) jellemzi (170, 171).

Mindkét 3D képalkotó modalitás alkalmas arcüreg-augmentációs területek kontrollálására, a csontpótolt térfogat változásainak követésére, 2D képalkotó eljárásokkal nem megjeleníthető patológiai folyamatok ábrázolására, továbbá pontos, nagyításmentes mérések is elvégezhetőek segítségükkel. Klinikai vizsgálatok alapján a CBCT képanyag alkalmas lehet csontmorfometriai vizsgálatok elvégzésére, ami lehetővé teszi arcüregemelés után a csontpótolt területek szövetintegrációjának vizsgálatát (171, 172).

2.4.2. Szövettan és hisztomorfometria

A csontpótló anyagok szövetintegrációjának vizsgálatára alkalmas módszer az augmentált területről származó csontmag biopsziás minták szövettani és hisztomorfometriai értékelése.

Klinikai gyakorlatban a szövettani értékeléshez szükséges csonthengert egy üreges kialakítású fúró (csonttrepán) segítségével nyerhetünk. Ideális esetben a fúrás során a csontminta alapja a furat mélységében eltörik, és a minta a fúró belsejébe szorulva eltávolítható. Külső arcüregemelés esetén a csontmintákat az implantátumok behelyezésével egy időben, a második műtéti feltárás alkalmával vesszük. Leggyakrabban a mintát az implantátumágy kialakítása során nyerjük, de találunk példákat az irodalomban más mintavételi protokollokra (crestalis irányú mintavétel

implantátumhoz nem köthető területről, horizontális irányú mintavétel a lateralis csontablak területéről) is (167, 173-175).

A csontbiopsziás mintákat formalinban fixáljuk, majd a minták előkészítése után (dekalcinálás, beágyazás, metszetkészítés, festés) fénymikroszkóp segítségével vizsgáljuk.

Hisztológiai vizsgálat során elkülöníthetők a mintát alkotó szövetféleségek és sejtes elemek, megfigyelhető a mintán belüli különböző szöveti elemek orientációja, mennyisége, esetlegesen jelen levő idegen testek (pl. csontpótló anyag szemcséinek) mennyisége és interakciója a környező szöveti elemekkel. Segítségével a vizsgált területről kvalitatív értékelést kaphatunk.

A hisztomorfometriai értékelés ezzel szemben a szövettani minták kvantitatív értékelését jelenti. A vizsgálat során a szövettani minták fénymikroszkópos képét digitalizáljuk. A digitalizált képanyagon az egyes morfológiai elemeket festődésük alapján szoftverek segítségével félautomatikus, automatikus módon elkülöníthetjük, és mérhetjük az egyes elemek egymáshoz és a teljes vizsgált területhez képesti arányát.

A hisztomorfometriai számításokat több évtizede alkalmazzák a keményszövetek mikromorfometriai vizsgálatainál. Ezzel kapcsolatos egységes ajánlások 1987-ben jelentek meg, melyeket 2012-ben aktualizáltak (176-179).

Ezen ajánlások alapján a csontot fénymikroszkóp alatt három különböző definíció szerint is értékelhetjük. Első definíció szerint csontnak tekintjük azt a területet amelynek extracelluláris mátrixa teljesen mineralizálódott. A második definíció szerinti csont fogalmába a lamelláris szerkezetű mineralizálódott állomány mellett a még nem vagy csak részben mineralizált osteoid állomány is beletartozik. A harmadik definíció a legtágabb, itt csont kifejezés alatt értjük a csontszövet teljes egészét, a lamelláris csonton és osteoid állományon túl beletartoznak a velőűrök és a kötőszöveti állomány is (176-179).

A szájsebészeti gyakorlatban a csontpótlott területek értékelésére a második definíció szerinti értékelés terjedt el. Hisztomorfometriai eredményeket tartalmazó közleményekben a vizsgálati terület %-os arányában szokás feltüntetni a csontpótlott területen újonnan képződött csont (NB, newly formed bone), a visszamaradt csontpótló szemcsék (RG, residual graft) és a nem mineralizált szövetek (NMT, non-mineralized tissue) értékeit.

A módszer hátránya, hogy az értékelés során a minta megsemmisül, további vizsgálatra nem használható, illetve 2D értékelés alapján csak bonyolult számításokkal lehet következtetni a 3D szerkezetre feltételezve, hogy a szövetminta szerkezete homogén (176).

2.4.3. Mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT)

Keményszövetek 3D struktúrájának nagy felbontású (néhány μm) megjelenítésére és értékelésére alkalmas entitás a mikromorfometriai vagy mikroCT (μCT , microcomputed tomography) vizsgálat, melyet először 1989-ben használtak humán csontminták értékelésére (180).

A módszer előnye a hisztológiai vizsgálatokhoz képest, hogy az analízis eredménye a teljes releváns térfogaton (VOI, volume of interest) alapul, könnyen reprodukálható, a formalinban fixált minta nem igényel előkészítést, ezáltal jelentősen gyorsabb annak kiértékelése. Az eljárás során a minta nem károsodik, így az más diagnosztikus módszerekkel (mechanikai vizsgálatok, szövettani vizsgálatok) tovább vizsgálható (180, 181).

Az elmúlt évtizedek során a mikromorfometriai számítások pontosságát több állatokon végzett, illetve humán vizsgálat is értékelte a hisztomorfometriai adatokhoz viszonyítva (182-187). Irodalmi adatok alapján a mikroCT rekonstrukciókon alapuló analízis jó korrelációt mutat a hisztomorfometriai eredményekkel. Azonban a korrelációt a mikroCT-képkalkotáshoz választott képfelbontás, illetve a kemény- és lágy szövetek szegmentálásához választott küszöbérték befolyásolhatja (181, 188).

Az irodalomban több publikációt is találunk, melyben külső arcüregemelés területéről származó mintákat vizsgáltak mikroCT alkalmazásával (108, 156, 183, 184, 186, 189). Ezen adatok alapján a mikromorfometriai módszerek alkalmasak augmentált területek mikroarchitektúrájának és a különböző bioanyagok szövetintegrációjának vizsgálatára (131).

MikroCT vizsgálat során CTAn programmal (v.1.17.7.2, Bruker μCT , Kontich, Belgium) több mint 30 különféle mikromorfometrikus paraméter értékelhető. Ezek közül a 2.

táblázatban tüntettem fel az általunk is vizsgált legfontosabb mikromorfometrikus paramétereket, melyeket csontszövetek mikroarchitektúrájának értékelésére széles körben használnak (190, 191).

2. táblázat: *A CTAn program (v.1.17.7.2, Bruker μ CT, Kontich, Belgium) mikromorfometrikus vizsgálatok során használt legfontosabb morfometrikus paraméterei (192).*

Rövidítés	Paraméter	Definíció	Mértékegység
BV/TV	Bone volume fraction, Csonttérfogat-arány	Az összes mineralizált szövet térfogata a teljes releváns térfogathoz (VOI) viszonyítva.	%
BS/TV	Bone surface density, Csontfelszín denzitás	A csontként szegmentált struktúrák felületének és a VOI térfogatának hányadosa.	mm ⁻¹
BS/BV	Bone surface / volume ratio, Csontfelszín-csonttérfogat arány	A csontként szegmentált struktúrák összes felületének és összes térfogatának hányadosa.	mm ⁻¹
Tb.Th	Trabecular thickness, Trabekuláris vastagság	A trabekulák átlagos vastagsága, 3D szoftveres számítások alapján.	mm
Tb.Sp	Trabecular separation, Trabekulák közti távolság	A trabekulák egymástól mért átlagos távolsága, 3D szoftveres számítások alapján.	mm
Tb.Pf	Trabecular bone pattern factor, Trabekuláris csont mintázati faktor	A trabekuláris csont konnektivitását jellemző index. A teljes csontfelszín relatív konkavítását vagy konvexitását kifejezi ki. A konkavítás interkonnektivitásra utal (a trabekulák csomópontjaira jellemző), a konvexitás egymástól különálló struktúrákat jellemez.	1/mm
Po(tot)	Total porosity, Teljes porozitási arány	A zárt és nyitott pórusok összes térfogatának és a VOI-nak az aránya.	%
Po(op)	Open porosity, Nyitott porozitási arány	A nyitott pórusok térfogatának és a VOI-nak az aránya.	%

Rövidítés	Paraméter	Definíció	Mértékegység
Conn.	Connectivity, Konnektivitás vagy kapcsoltság	Egy algoritmus az Euler-konnektivitás számítására 3D modellen, mely a bonyolult 3D struktúra belső összeköttetéseinek redundanciáját jellemzi. Megmutatja mennyire sokszorosan kapcsolt egy struktúra, tehát hány kapcsolatot kell oldanunk, hogy az két külön részre essen szét.	

2.5. Fogászati implantátumok szövetstabilitásának vizsgáló módszerei

A fogászati implantátumok hosszútávú szövetstabilitásának feltétele, hogy az implantátumok osseointegrációja végbe menjen, illetve az implantátumok funkcionális terhelése során a környező kemény- és lágy szövetek fennmaradjanak. A fejezetben az implantátumok osseointegrációjának vizsgálómódszerei közül a legelterjedtebb, klinikai gyakorlatban is alkalmazott eljárásokra térek ki (193).

2.5.1. Képalkotó vizsgálatok

Fogászati implantátumok utánkövetéses vizsgálatára az egyik legelterjedtebb módszer az intraoralis röntgenképek értékelése. Párhuzamos beállítású ún. long-cone technikával készített intraoralis felvételek kis sugárterhelés mellett alkalmasak az implantátumok körüli csontszövet nagy felbontású megjelenítésére, a marginalis csontszint változásainak követésére (194).

A módszer előnyei közé tartozik, hogy széles körben elérhető, egyszerűen értékelhető, műtermékmentes képet ad az implantátum-csont kapcsolódási felületről, mely radiolucens, kötőszövetes részként ábrázolva jelezheti az osseointegráció hiányát.

Hátránya, hogy 3D képletekről egy 2D projekciós képet tudunk csak értékelni, illetve, hogy állatkísérletes modellek alapján túlbecsüli a marginalis csontvesztés mértékét (195, 196).

Kézenfekvő megoldásnak tűnik 3D képalkotó eljárások, így a CBCT alkalmazása az implantátumok és a periimplantáris csontszövet kapcsolatának vizsgálatára.

A modern CBCT készülékekkel nagy felbontásban, alacsony sugárterhelés mellett, kisebb térfogatok is vizsgálhatóak, viszont a különböző képalkotáshoz kapcsolódó műtermékek (fém műtermék, sugárkeményedéshez kapcsolódó műtermék, páciens elmozdulásához kapcsolódó műtermék) megnehezíthetik a fém implantátumok és a környező csontfelszín kapcsolatának értékelését (194).

A CBCT készülékek képalkotási térfogatának csökkentésével, feszültségértékeinek beállításával, szoftveres fém műtermék szűrők alkalmazásával a rekonstruált képek alkalmasak lehetnek a periimplantáris szövetek vizsgálatára, bár az implantátumok anyaga jelentősen befolyásolhatja a képanyag minőségét (197, 198).

Schriber és munkatársai 2020-as in vitro vizsgálatukban különböző CBCT képalkotási beállítások mellett titán, titán-cirkónium ötvözet és cirkónium implantátumok körül mesterségesen kialakított csontdefektusok detektálhatóságát, a kiterjedésük mérhetőségét vizsgálták. A CBCT rekonstrukciók szenzitivitása és specifitása a defektusok kimutatása tekintetében magasnak mutatkozott, de a defektusok kiterjedését átlagosan 1 mm-rel alulbecsülte (199).

2.5.2. Biomechanikai vizsgálatok

A biomechanikai tesztek során az implantátumok stabilitását vizsgáljuk, melyekből áttételesen azok szövetintegrációjára következtethetünk.

Az implantátum stabilitását klinikai gyakorlatban legegyszerűbben az implantátum fémműszer nyelével történő kopogtatás során vizsgálhatjuk.

A kopogtatási teszt során kapott „tisztá, csengő” hang az implantátum osseointegrációjára utal, míg a „tompá” hang, esetleges fájdalom a művelet során a csontintegráció hiányát prognosztizálja. A módszer bár a gyakorlatban elterjedt, magas szubjektivitása miatt experimentális vizsgálatok során nem használható (193, 200).

A klinikai gyakorlatban is elterjedt műszeres mérések során az implantátumokat valamilyen formában mechanikai rezgéseknek tesszük ki. A rezgések visszaverődését detektálva következtethetünk a vizsgált implantátumok stabilitására (200).

Erre a célra többfajta módszerrel is találkozhatunk az irodalomban, de klinikai vizsgálatok során leggyakrabban a Periotest™ és a rezonancia frekvencia analízis (RFA) elvén működő Osstell™ készülékeket alkalmazták (193, 200).

A Periotest™ készüléket (Siemens AG, Bensheim, Németország) eredetileg fogak mobilitásának vizsgálatához fejlesztették, majd adaptálták fogászati implantátumok stabilitásának értékelésére (201, 202). A méréshez egy speciális kézidarabba épített, elektronikusan vezérelt, kis méretű fém ütközőrudat használ, melyet elektromágnes hoz mozgásba. A rudat az implantátum szuprastruktúrájához ütköztetve a készülék a visszapattanó rúd mozgását a fejbe épített gyorsulásmérő segítségével elemzi, és mérőszámot (PTV, Periotest Value) rendel hozzá, mely -8 és +50 közötti érték lehet. Megfelelő az implantátumok stabilitása -8 és +1 közötti PTV értékek esetén, +2 és +9 közötti PTV értékek kérdéses, +10 és magasabb értékek elégtelen implantátum stabilitást jeleznek (193, 200).

A PTV értékeket befolyásolhatja az implantátum felépítmény magassága, a mérőműszer és az implantátum között bezárt szögérték, illetve távolság a mérés során (203).

Az RFA elvén működő mérések során az implantátum protetikai kapcsolatába egy speciális transzducer fejet kell helyezni. A fejen keresztül a készülék bizonyos frekvencia tartományban mechanikus rezgéseket közvetít az implantátumra, amelyek az implantátum stabilitásától függően nyelődnek el, illetve interferenciát mutatnak. A technológia kereskedelmi forgalomba Osstell™ (Integration Diagnostic AB, Göteborg, Svédország) név alatt került be. Az Osstell készülék a visszaverődő rezgések frekvenciáját 5- és 15 kHz tartományban elemzi, melyek alapján megadja az implantátum stabilitására jellemző mértékegység nélküli mérőszámot (ISQ, Implant Stability Quotient), ami 0 és 100 között lehet (193, 200, 203).

Klinikai gyakorlatban az ISQ<50 értékek az implantátum nem kellő stabilitását jelzik, míg ISQ>70 értékek kiváló stabilitásra és az implantátum funkcionális terhelhetőségére utalnak. Köztes értékek esetén további gyógyulási idő kivárása, vagy az implantátumok sínézése ajánlott (200, 204, 205).

Az első generációs Osstell készülékeknél a méréshez az implantátumokba egy L-alakú, a mérőegységgel vezetékes összeköttetésben levő elektromos transzducert használtak.

A készülék továbbfejlesztett változatában már kis méretű, mágnessel ellátott, vezeték nélküli transzducereket (SmartPeg™) alkalmaztak. Az újabb generációs készülékek mérőfeje változó elektromágneses mezőt generál a mérés során, mely direkt kontaktus nélkül képes a SmartPegen keresztül az implantátum stabilitását vizsgálni (193, 203, 204).

Az ISQ mérések előnye, hogy nem invazív módon monitorozható az implantátumok stabilitása a behelyezést követően, illetve a gyógyulási idő során, így meghatározható a funkcionális terhelés megkezdésének ideje (204, 205).

Hátrányai között szerepel, hogy összehasonlító vizsgálatok során a mérések pontosságát több faktor is befolyásolhatja, mint a környező csontszövet minősége, vaszkularizáltsága, a mérőfej és a SmartPeg által bezárt szög és távolság, a mérés iránya (193, 206).

2.6. A vizsgálataink aktualitása

Az irodalmi adatokat összegezve elmondhatjuk, hogy az elmúlt évtizedek során számos különféle csontpótló anyagot alkalmaztak különböző gyógyulási idők mellett sikeresen külső arcüreg-augmentáció esetén az autológ csontátültetés kiváltására, mégis a szerzők jelentős többsége még mindig az autológ csonttal végzett augmentációt tekinti arany sztenderdnek. Amennyiben az augmentált területen az újonnan képződő csont mennyiségét tekintjük az elsődleges sikerességi tényezőnek, úgy célszerű a különböző csontpótló anyagokkal végzett vizsgálatok hisztomorfometriai eredményeit kvantitatív értékelésnek alávetni, hogy eldönthető legyen, valóban a saját csont használata a legkedvezőbb e tekintetben. A korábbi szisztematikus áttekintő vizsgálatokat a különböző típusú xenograftok és alloplastok egy-egy csoportba való összevonásával végezték, így az összesített teljesítmény elfedhette az egyes alcsoportok eltérő hisztomorfometrikus teljesítményét (207-209). Az egyes csontpótló anyagok és az autológ csontátültetés arcüreg-augmentáció területén mutatott csontképzési potenciáljának tisztázására az egyes alcsoportokat külön kezelő, indirekt összehasonlítási lehetőséget is biztosító hálózati metaanalízis (NMA, network meta-analysis) elvégzése szükséges.

A humán szérum albumin bevonatú allograftok szájsebészeti alkalmazására pár éve van lehetőség, és a korai publikációk eredményei több indikációban is sikeres felhasználásról, xenograftokhoz képest tökéletesebb graft átépülésről számoltak be 6-12 hónap elteltével (108, 109).

Rövidebb gyógyulási idők alkalmazhatóságáról, illetve PRF és humán szérum albumin bevonatú allograftok együttes alkalmazásáról nem rendelkezünk irodalmi adatokkal, így az aktuális implantológiai trendeket (korai terhelési protokollok és kompozit graftok alkalmazása) figyelembe véve, szükséges további randomizált klinikai vizsgálatok elvégzése a megfelelő indikációs terület meghatározásához.

3. Célkitűzések

Céljaink között szerepelt a korábbi külső arcüregemelés esetén hisztomorfometriai adatokat is közlő randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit összegyűjteni, és hálózati metaanalízis segítségével a különböző csontpótló anyagokat értékelni a műtési területen újonnan képződő csont mennyisége tekintetében.

Prospektív klinikai vizsgálatunk elsődleges célja a humán szérum albumin bevonatú allograft (BoneAlbumin™, Orthosera Dental Zrt, Győr, Magyarország) és A-PRF együttes alkalmazásával végzett külső arcüregemelés esetén a csontpótolt területről származó csontbiopsziás minták vizsgálata volt hisztomorfometriai és microCT vizsgálati módszerekkel.

Másodlagos célunk volt a műtési területre beültetett implantátumok esetén az implantációhoz illetve protetikai terheléshez szükséges gyógyulási idők meghatározása RFA készülék segítségével.

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

1. Külső arcüregemelés esetén a műtési területen képződő új csont mennyisége szempontjából mely csontpótló anyag vagy csontpótló anyagok kombinációjával számíthatunk a legjobb eredményre? E tekintetben még mindig az autológ csont átültetése számít etalonnak, vagy más bioanyagok használatával kedvezőbb értékek érhetők el?
2. BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával végzett külső arcüregemelés esetén eltér-e a csontpótolt terület és nem csontpótolt alveolus csontszerkezete?
3. A különböző gyógyulási protokollok alkalmazása milyen mértékben befolyásolja a csontpótolt terület hisztomorfometriai és mikromorfometriai paramétereit a BoneAlbumin és A-PRF kompozit graft esetén?

4. BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával végzett külső arcüregemelés után 3 illetve 6 hónappal eltérnek-e az augmentált területre beültetett implantátumok stabilitási értékei?
5. Mennyi az ideális gyógyulási idő BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával augmentált területeken az implantátumok protetikai terhelhetőségéhez a maxilla molaris régiójában?

4. Módszerek

4.1. A szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis módszertana

A hálózati metaanalízist a PRISMA-NMA ajánlásokkal összhangban készítettük. A vizsgálati protokollunkat az irodalomkutatás megkezdése előtt a PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) adatbázisban CRD42019137740 regisztrációs szám alatt nyújtottuk be.

Az irodalomkutatásnál a klinikai kérdésnek megfelelő PICOTS formátumot alkalmaztuk, mely esetén a betűk a vizsgálati populációt (P), az intervenciót (I), a komparátort (C), a vizsgált kimenetet (O), az időfaktort (T) és a vizsgálati elrendezést (S) jelölik (3. táblázat).

3. táblázat: *A hálózati metaanalízis klinikai kérdésének komponensei PICOTS formátum szerint rendezve (210).*

PICOTS komponensei	Leírás
Vizsgált populáció (P - population)	Külső arcüregemelésen átesett páciensek, akiknél az implantátumok beültetésére a csontpótolt terület gyógyulása után került sor. Azon betegek adatai, akik az arcüregemeléssel egy időben implantátum beültetésben, vagy nem laterális megközelítésű arcüregemelésben részesültek, illetve akiknél a külső arcüregemelést vertikális vagy horizontális állcsontgerinc augmentációval kombinálták, kizárásra kerülnek.
Intervenció (I - intervention)	Bioanyagok alkalmazása
Komparátor (C - comparator)	Autológ csont alkalmazása
Vizsgálat kimenet (O - outcome)	Crestalis irányú csontbiopszia alapján végzett hisztomorfometriai vizsgálat, mely megadja az arcüreg-augmentált területen újonnan képződött csont százalékos arányát. Laterális irányú csontbiopszia alapján végzett hisztomorfometriai vizsgálatok kizárásra kerülnek.
Időfaktor (T - timing)	(T1) rövid gyógyulási idő (arcüregemelést követően 2 és 5 hónap között végezték a csontminta vételt), (T2) átlagos gyógyulási idő (arcüregemelést követően 5 és 8 hónap között végezték a csontminta vételt), és (T3) hosszú gyógyulási idő (arcüregemelést követően több, mint 8 hónappal végezték a csontminta vételt).
Vizsgálati elrendezés (S - study design)	Randomizált klinikai vizsgálatok

A releváns irodalom felkutatásához a Cochrane Library (CENTRAL), EBSCO, Embase, MEDLINE (via PubMed), and WOS (WOS core Collection) elektronikus adatbázisokban 2019. október 1-éig publikált közleményeket tekintettük át.

A keresésnél nem alkalmaztunk szűrőket, minden adatbázis esetén az alábbi keresőkulcsot használtuk: (*"sinus membrane elevation" OR "sinus lift" OR "sinus augmentation" OR "sinus floor augmentation" OR "sinus floor elevation" OR "msfe" OR "sinus graft" OR "maxillary augmentation"*) AND (*graft OR material OR bone*).

Az elektronikus adatbázisok mellett a beválogatott közlemények citációit, illetve a citálók közleményeit is áttekintettük.

Minden adatbázisból a keresés eredményét irodalomkezelő szoftverbe töltöttünk le (EndNote X9; Clarivate Analytics US LCC, Philadelphia, PA, USA), majd a duplikátumok eltávolítása után a közleményeket három lépésben tekintettük át: (1) szelekció cím alapján, (2) szelekció absztrakt alapján, (3) szelekció teljes szöveg alapján. A közlemények válogatását két vizsgáló személy végezte egymástól függetlenül. A beválogatással kapcsolatban kérdéses közlemények esetén harmadik személy bevonásával konszenzusos döntést alkalmaztunk. Az adatok kinyerését a két vizsgáló személy egymástól függetlenül végezte, melyhez egy sztenderdizált táblázatot használtunk. Minden közlemény esetén az alábbi információkat gyűjtöttük ki: első szerző neve, publikáció éve, vizsgálat típusa, betegek száma, betegek átlagéletkora, betegek neme, műtéti területek száma, csontbiopszia minták száma, alkalmazott gyógyulási idő, alveolaris gerinc magassága, arcüreg szélessége, hisztomorfometriai értékelés alapján a műtéti területen az NB százalékos aránya.

A randomizált vizsgálatokon belül a torzítás kockázatának felmérésére – a Cochrane kézikönyv szerint- a „Cochrane-torzítási kockázat (RoB 2)” módszertan 2. verzióját használtuk fel (211), melyhez a Review Manager 5.3 programot (Review Manager (RevMan) [Computer program], Version 5.3., Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.) és a Cochrane Risk of Bias Tool hét paraméterét alkalmaztuk.

A metaanalízishez a különböző alkalmazott gyógyulási időkből adódó torzítások kiküszöbölése végett az egyes vizsgálatokat az alkalmazott gyógyulási idők szerint három csoportba soroltuk: (i) Rövid gyógyulási időket alkalmazó vizsgálatok (arcüregemelés követően 2 és 5 hónap között végezték a csontmintavételt). (ii) Átlagos gyógyulási időket alkalmazó vizsgálatok (arcüregemelés követően 5 és 8 hónap között végezték a csontmintavételt). (iii) Hosszú gyógyulási időket alkalmazó vizsgálatokat (arcüregemelés követően több, mint 8 hónappal végezték a csontmintavételt).

Az alkalmazott csontpótló anyagok esetén a csoportosítási kategóriáknál a lehető legspecifikusabb csoportosításra törekedtünk. Az irodalom áttekintését követően a vizsgálatokban alkalmazott különböző csontpótló anyag, illetve csontpótló anyag kombinációk alapján összesen 42 különböző alcsoportot hoztunk létre. Ezáltal lehetőségünk nyílt a korábbi metaanalízisek során általánosan használt csoportosítási kategóriákból (xenograft, alloplast, stb.) adódó információveszteségek kiküszöbölésére és az egymáshoz képest nem vizsgált különböző típusú graftanyagok értékelésére. A vizsgált közleményekben alkalmazott csontpótló anyagok összefoglalását és az általunk alkalmazott kategorizálásukat a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: *Csontpótló anyagok összefoglalása és kategorizálása (saját táblázat).*

Arcüreg-augmentációra használt csontpótló anyagok angol és magyar megnevezése		Metaanalízishez használt alcsoportok
Angol terminológia	Magyar terminológia	
autologous bone graft	autológ csont graft	AB
allograft	allograft	Allo
bovine xenograft	szarvasmarha xenograft	Bovine
porcine xenograft	sertés xenograft	Porcine
equine xenograft	ló xenograft	Equine
biphasic calcium phosphate	bifázikus kalcium-foszfát	BCP
beta-tricalcium-phosphate	beta-trikalcium-foszfát	β-TCP
bioactive glass ceramic	bioüveg kerámia	Bioglass
nanocrystalline hydroxyapatite	nanokristályos hidroxipatit	HA (nano)
magnesium-enriched hydroxyapatite	magnéziummal dúsított hidroxipatit	mHA
rigid biodegradable (L-lactic, D-lactic and glycolic acid) copolymer membrane	rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú) polimer membrán	Biodegradable copolymer
bovine xenograft mixed with autologous bone 1:1	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve 1:1	Bovine+AB 1:1
bovine xenograft mixed with autologous bone 1:1 followed by laser stimulation	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve 1:1, csontpótlás után a műtési területen soft lézeres stimulálás	Bovine+AB 1:1 + laser stimulation

Arcüreg-augmentációra használt csontpótló anyagok angol és magyar megnevezése		Metaanalízishez használt alcsoportok
Angol terminológia	Magyar terminológia	
bovine xenograft mixed with autologous bone 4:1	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve 4:1	Bovine+AB 4:1
bovine xenograft mixed with autologous bone 7:3	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve 7:3	Bovine+AB 7:3
bovine xenograft mixed with platelet-rich fibrin	szarvasmarha xenograft vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve	Bovine+PRF
bovine xenograft mixed with platelet-rich plasma	szarvasmarha xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával keverve	Bovine+PRP
bovine xenograft mixed with plasma rich in growth factors	szarvasmarha xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve	Bovine+PRGF
bovine xenograft mixed with bone marrow aspirates	szarvasmarha xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve	Bovine+BMA
bovine xenograft mixed with bone marrow concentrate	szarvasmarha xenograft autológ csontvelő koncentráttal keverve	Bovine+BMC
bioactive glass ceramic mixed with autologous bone 1:1	bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1	Bioglass+AB 1:1
beta-tricalcium-phosphate mixed with autologous bone 1:1	beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 1:1	β -TCP+AB 1:1
beta-tricalcium-phosphate mixed with platelet-rich plasma	beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag plazmával keverve	β -TCP+PRP
beta-tricalcium-phosphate mixed with platelet-rich fibrin	beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve	β -TCP+PRF
autologous bone mixed with platelet-rich plasma	autológ csont vérlemezkékben gazdag plazmával keverve	AB+PRP
autologous bone mixed with autologous platelet concentrate	autológ csont autológ vérlemezke koncentráttal keverve	AB+APC
biphasic calcium phosphate mixed with fibrin sealant	bifázikus kalcium-foszfát fibrin szövetragasztóval keverve	BCP+FS
poly(lactic-co-glycolic acid)-based polymer-coated biphasic calcium phosphate	bifázikus kalcium-foszfát laktát és glikolát alapú polimerrel felületkezelve	BCP+PLGA
biphasic calcium phosphate mixed with enamel matrix derivate	bifázikus kalcium-foszfát zománc mátrix derivátummal keverve	BCP+EMD
nanocrystalline hydroxyapatite in silica gel	silica gélben ágyazott nanokristályos hidroxi-apatit	HA+silica gel
nanocrystalline hydroxyapatite in silica gel mixed with plasma rich in growth factors	silica gélben ágyazott nanokristályos hidroxi-apatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve	HA+silica gel+PRGF
titan granules mixed with platelet-rich fibrin	titan örlemény vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve	TG+PRF
allograft mixed with autologous bone 1:1	allograft autológ csonttal keverve 1:1	Allo+AB 1:1
beta-tricalcium-phosphate mixed with autologous bone 10:1	beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 10:1	β -TCP+AB 10:1
equine xenograft mixed with hyaluronic acid matrix	ló xenograft hialuronsavval keverve	Equine+Hyaluronic acid
equine xenograft mixed with porous titanium granules	ló xenograft porózus titán örléménnyel keverve	Equine+PTG

Arcüreg-augmentációra használt csontpótló anyagok angol és magyar megnevezése		Metaanalízishez használt alcsoportok
Angol terminológia	Magyar terminológia	
collagen-stabilized bovine xenograft	kollagén tartalmú szarvasmarha xenograft	Bovine-coll
biphasic calcium sulfate mixed with bovine xenograft 2:1	bifázikus kalcium-szulfát szarvasmarha xenografttal keverve 2:1	BCS+Bovine 2:1
biphasic calcium sulfate mixed with biphasic calcium phosphate 2:1	bifázikus kalcium-szulfát bifázikus kalcium-foszfáttal keverve 2:1	BCS+BSP 2:1
porcine xenograft mixed with autologous bone 1:1	sértés xenograft autológ csonttal keverve 1:1	Porcine+AB 1:1
bovine xenograft mixed with synthetic peptide in sodium hyaluronate	szarvasmarha xenograft szintetikus peptiddel keverve	Bovine+Pep
beta-tricalcium-phosphate mixed with recombinant human growth and differentiation factor-5	beta-trikalcium-foszfát rekombináns human növekedési factor 5-tel keverve	β-TCP+rhGDF5

Gyógyulási kategóriánként grafikusán ábrázoltuk az egymáshoz képest vizsgált graftanyagokat, hogy az NMA-hoz szükséges kapcsolati hálót azonosíthassuk. A kapcsolati háló megléte esetén Bayes-féle megközelítéssel végeztük el a párosított és hálózat alapú összehasonlításokat.

NMA esetén a Bayes-féle megközelítés a vizsgált paraméterek tartományát és valószínűségét (pl. kezelési hatás) adja meg. A módszerrel előállított feltételes eloszlás (posterior distribution) a bizonytalanság figyelembevétele mellett nagyszámú iterációs futás alapján jósolja meg az egyes paraméterek várható értékeinek tartományát és valószínűségét. A módszer alkalmassá teszi a modellt direkt és indirekt valószínűségi állítások megfogalmazására (212, 213). Esetünkben az egyes csontpótló anyagok az új csontképződést kiváltó, egymáshoz képesti hatásának értékelésére.

Az összes elemzést random (véletlenhatás) modell alapján végeztük. Elsődleges eredményként, az NB százalékos arányát (mint folyamatos változót) használtuk átlagkülönbségként (mean difference, MD), és ennek 95%-os „hihetőségi intervallumát” (credibility intervals, CrI) számoltuk. A konzisztencia vizsgálatához csomópont-felbontási elemzést végeztünk. A modellt optimalizáltuk, és a feltételes eloszlási mintákat négy láncban futó Markov Chain Monte Carlo módszerekkel generáltuk. A számítások során 20 000 adaptációs iterációt állítottunk be a konvergencia meghatározására és 10 000 szimulációs iterációt futtattunk le.

Az egyes beavatkozások hálózati becsléseit (a közvetlen és közvetett adatok összesített becsléseit) placebóval és egymással is összevetettük. A beavatkozásokat a feltételes eloszlások valószínűsége alapján rangsoroltuk. A rangsorolási táblázatot a valószínűségi görbék görbe alatti terület értékeinek kiszámításával (surface under the cumulative ranking, SUCRA), mint az egyes kezelések kumulatív valószínűségeit egyetlen értékkel jellemeztük 0% -100% skálán. A rangsorolási valószínűségek előnye, hogy könnyen értelmezhető következtetéseket tesznek lehetővé, például „Az A kezelésnek 55% esélye van a legjobbnak lenni”. Minél magasabb a százalékos arány vagy a SUCRA-érték, annál nagyobb annak a valószínűsége, hogy az adott kezelés a legjobb a rangsorban, vagy az egyike a legjobb pozíciót elfoglalóknak a rangsorban (212, 214).

A publikációs torzítás kiszűrésére tölcsergrafikonok (funnel-plots) vizuális vizsgálatát, illetve Egger-tesztet alkalmaztunk. Az összes számítást az R szabadforrású programcsomag (V. 3.5.2) különböző moduljaival [gemtc (V. 0.8–2) csomag, netmeta csomag (V. 1.1–0), JAGS Markov Chain Monte Carlo motor (V. 3.4.0)], és a STATA 16.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) programok alkalmazásával végeztük.

4.2. A randomizált prospektív klinikai vizsgálat módszertana

A klinikai vizsgálatot a Helsinki Deklaráció és a CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials Statement) irányelveit betartva végeztük.

A vizsgálati protokollunkat az Emberi Erőforrások Minisztériuma, Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkárság, Egészségügyi Igazgatási Főosztálya 31068-7/2018/EÜIG iktatószámmal engedélyezte az Egészségügyi Tudományos Tanács és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) 42292-5/2018/EKU ügyiratszámú állásfoglalása alapján. A vizsgálatot az etikai engedély birtokában a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number) nyilvános adatbázisban is regisztráltuk ISRCTN10993769 iktatószám alatt.

4.2.1. Beteganyag

A randomizált prospektív klinikai vizsgálatunkba olyan kezelést befolyásoló szisztémás betegségtől mentes, felnőtt pácienseket vontunk be, akik felső állcsonton sorvégi foghiánnyal rendelkeztek és a hiányzó fogak pótlására implantációs protetikai megoldást kerestek. A vizsgálatban alkalmazott beválogatási és kizárási kritériumokat a 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: *A randomizált klinikai vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai (saját táblázat).*

beválogatási kritériumok	kizárási kritériumok
18. életév betöltése	dohányzás
	krónikus alkoholizmus
felső állcsont sorvégi foghiánya	terhesség
	dialízis
CBCT alapján mért alveolaris gerinc szélessége min. 7mm	krónikus arcüreggyulladás
	csontmetabolizmust befolyásoló kórképek
	kezeletlen diabetes mellitus
CBCT alapján az alveolaris gerincél és a sinus maxillaris alapja közt mért távolság nem haladja meg az 5 mm-t	biszfoszfonát illetve immunszuppresszív terápiában részesült
	kemoterápiában részesült
	fej-nyaki besugárzásban részesült
	fennálló reumatológiai rendellenességek

A vizsgálatban résztvevő páciensek esetén az implantációhoz szükséges vertikális csontkínálatot külső arcüregemeléssel terveztük megteremteni, az implantátumok behelyezésére az arcüreg-augmentációt követően egy második műtét alkalmával került sor.

A betegeket írásban és szóban is tájékoztattuk a tervezett kezelésekről, kezeléseik során alkalmazott anyagokról, a kezeléstől várható eredményekről és alternatív ellátási lehetőségekről.

A betegek bevonására a vizsgálatba írásos beleegyezésüket követően került sor.

A vizsgálatához szükséges minimum esetszámot G*Power 3.1 program (v.3.1.9.3, 2017, Institut für Experimentelle Psychologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Németország) alkalmazásával kalkuláltuk korábbi klinikai vizsgálatok eredményei alapján.

A statisztikai próba a vizsgálati csoportok közötti egyenlő mintaszámot és a kezelések közötti 1,05 hatásnagyságot feltételezve, 0,05 szignifikancia szint és 80%-os β -hiba mellett vizsgálati csoportonként minimálisan 12 arcüreg-augmentációt irányzott elő.

A páciensek esetleges visszalépésével is számolva vizsgálati csoportonként 15-15 külső arcüregemelés elvégzését terveztük.

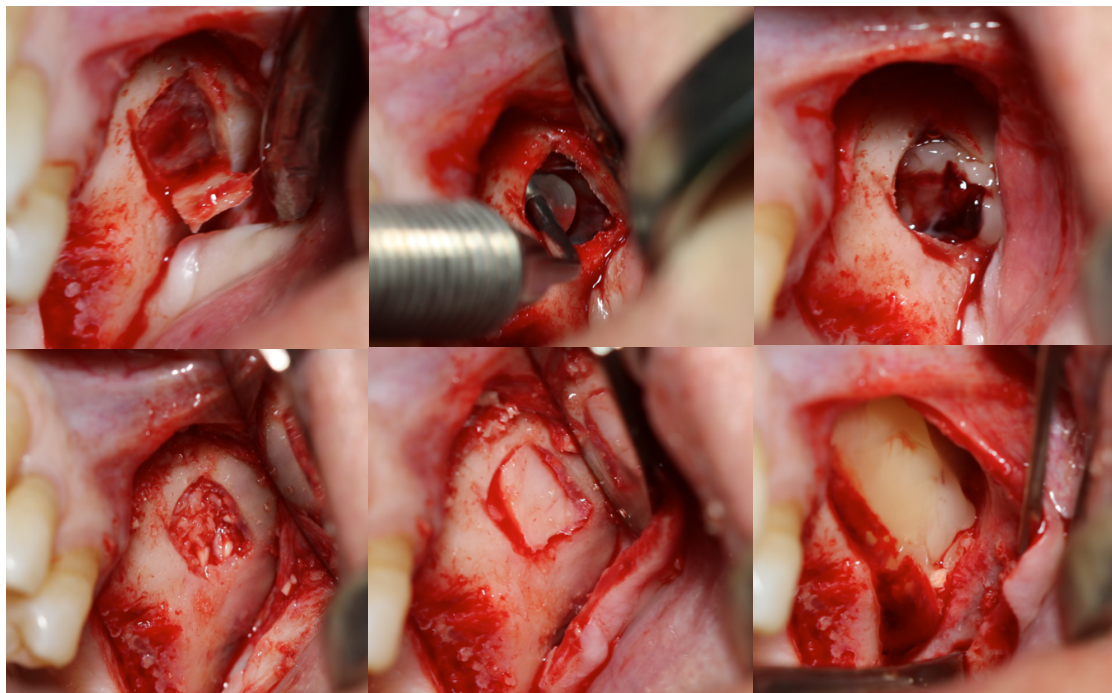
4.2.2. Sebészi beavatkozások

Azonos műtéttechnikák és bioanyagok alkalmazásával kezeltük a vizsgálatba bevont valamennyi beteget, a két vizsgálati csoport esetén az egyedüli különbség az alkalmazott gyógyulási idők tekintetében volt. A páciensek teszt (3 hónapos gyógyulási idő) vagy kontroll (6 hónapos gyógyulási idő) csoportba történő besorolását egy, a műtėti ellátásban részt nem vevő személy pénzérme feldobásos módszerrel végezte a sikeres arcüreg-augmentációt követően. Ezáltal egyidejűleg biztosítottuk a műtėti területek randomizálását, illetve kiküszöböltük a beavatkozások kivitelezéséből adódó esetleges torzító tényezőket (performance bias) is.

Közvetlenül a műtét előtt minden páciénstől 4 cső, összesen 40ml vénás vért vettünk A-PRF (A-PRF+ csövek, Process for PRF, Nice, Franciaország) készítéséhez. A csöveket 14 percig 1300 rpm fordulatszámon centrifugáltuk (Duo Quattro Centrifuge, Process for

PRF, Nice, Franciaország). A folyamat végén a csövekben kialakult fibrin alvadékokat áthelyeztük a gyártói protokoll szerinti fém dobozba (PRF Box, Process for PRF, Nice, Franciaország), mely alkalmas alvadékok préselésével PRF membránok előállítására és felhasználásig tárolásukra.

A műtéti beavatkozásokat helyi érzéstelenítésben (Ultracain DS Forte, Sanofi-Aventis, Paris, Franciaország) végeztük. Az arcüreg facialis falának feltárását mesialis segédmetszéssel kiegészített gerincéli metszésből végeztük, minden esetben L-alakú mucoperiostealis lebenyt képeztünk. A külső arcüregemeléshez szükséges laterális ablak kialakítását piezosebészeti készülékkel és fűrészkes kialakítású piezosebészeti hegyekkel (SmarThor, Megagen Co., Ltd, Daegu, Dél-Korea) végeztük. A kialakított csontablakot óvatosan eltávolítottuk és az arcüregemelés végéig fiziológiás sóoldatban tároltuk. Az arcüreg nyálkahártyájának emelését többszörösen hajlított, tompa működővégű sinus kúretekkel végeztük. A Schneider-membrán sikeres elevációját követően elkészítettük az augmentációhoz használt kompozit graftot. A grafthoz minden esetben 1db PRF membránt sebészi olló alkalmazásával felaprítottunk és 1,5-2 cm³ BoneAlbuminnal, illetve a PRF alvadékok préselése során keletkezett plazmával kevertünk össze. Az arcüreg nyálkahártyájának védelmére, illetve az esetleges perforációk fedésére 2 db PRF membránt fektettünk a Schneider-membránra a graft behelyezése előtt, majd a nyálkahártya alatt kialakított teret kompozit grafttal töltöttük fel. A csontpótló anyag behelyezése után az osteotómiás nyílás fedésére és a műtéti terület védelme érdekében visszahelyeztük az eltávolított csontablakot, majd az osteotómia területét PRF membránnal fedtük le (1. ábra). A mucoperiostealis lebenyt eredeti pozíciójába fektettük vissza, és nem felszívódó varróanyaggal (Dafilon 4/0 DS19, B. Braun AG, Melsungen, Németország) egyszerű csomós öltések alkalmazásával feszülésmentesen zártuk.



1. ábra: Külső arcüregeemelés műtéti fázisai (saját képanyag).

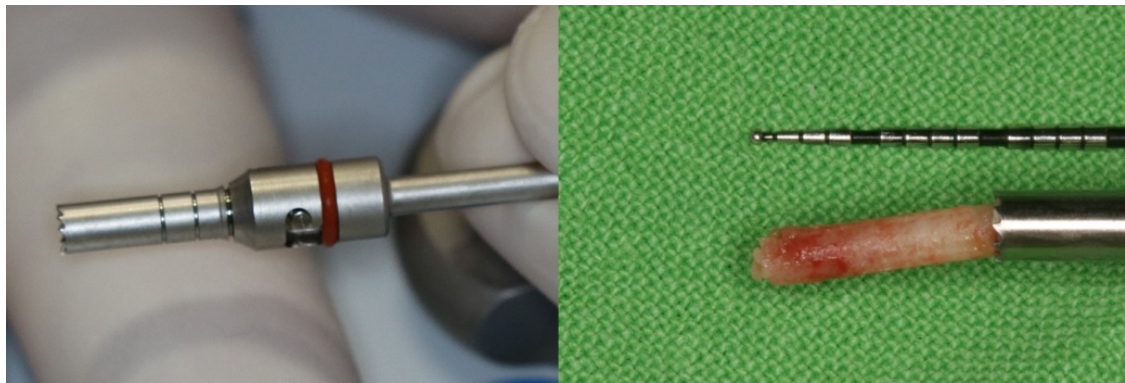
Az arcüreg-augmentáció kontrollálása céljából közvetlenül a műtét után panoráma röntgenfelvételt készítettünk. A pácienseket antibiotikum (875mg/125mg amoxicillin-klavulánsav 2x1 tabletta 7 napig) és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő (275 mg naproxen 3x1 tabletta 3 napig) vénnyel, valamint instrukciókkal láttuk el. Ezen kívül klórhexidin tartalmú szájvíz napi kétszeri használatát rendeltük el varratszedésig. A varratok eltávolítására a műtétet követő 7. napon került sor, mely során a páciensek vizuális analóg skálán (VAS) 1-10 között értékelték a műtéti beavatkozás után tapasztalt fájdalom mértékét.

A gyógyulási időszak alatt a páciensek nem viseltek fogpótlást az augmentált területen a terhelésmentes gyógyulás érdekében.

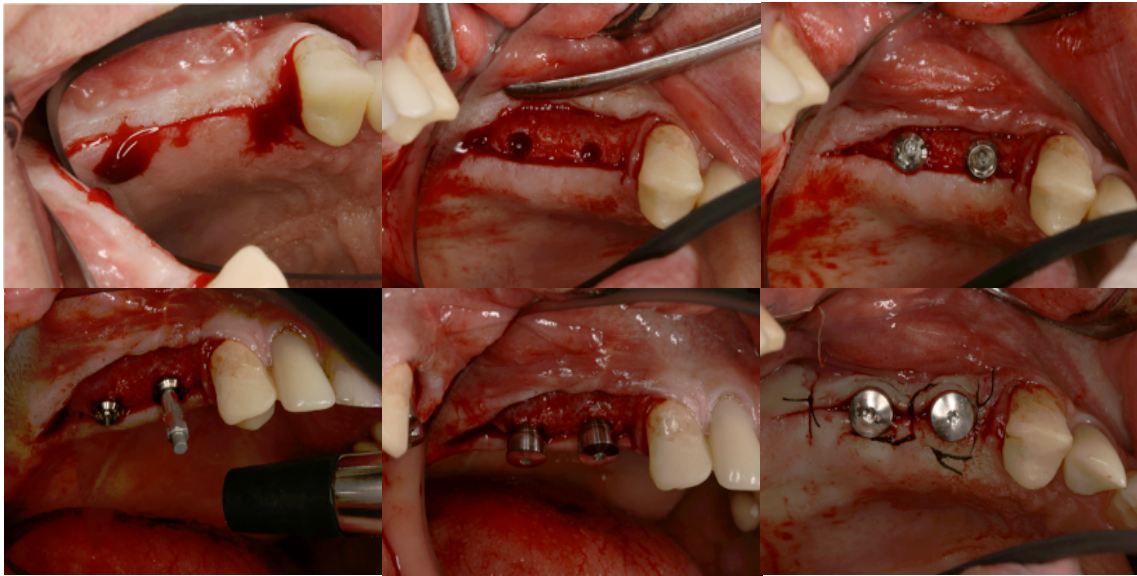
A teszt csoportban 3 hónappal, a kontroll csoportban 6 hónappal az augmentációt követően CBCT (Planmeca ProMax 3D CBCT, Planmeca Oy, Helsinki, Finnország) felvételt készítettünk az implantációs beavatkozások tervezéséhez.

Az implantátumok beültetését helyi érzéstelenítésben (Ultracain DS Forte, Sanofi-Aventis, Paris, Franciaország) végeztük, a műtéti terület feltárásához gerincéli metszést és mucoperiostealis lebenyképzést alkalmaztunk. A csontpótoló területeken az

implantátumágy kialakításánál egy az implantációs rendszer fűrősorozatába illeszkedő, saját tervezésű, a vizsgálathoz legyártatott moduláris csonttrepánt (Full-Tech Kft, Szigetszentmiklós, Magyarország) alkalmaztunk csontbiopsziás minták vételére (2.ábra). A 2 mm-es belső és 2,7 mm-es külső átmérővel rendelkező trepánt használtuk az implantátumok pozíciójának meghatározásához, majd az implantátumágy preparációját az implantátumrendszer saját fűrőivel folytattuk. A vizsgálat keretein belül valamennyi beteget Straumann implantátumokkal (Straumann SP RN Ti-SLA implantátum, Straumann GmbH, Basel, Svájc) kezeltünk. Az implantátumok behelyezését követően primer stabilitásukat RFA készülékkel mértük, majd az implantátumokat ínyformázó csavarokkal láttuk el, és egyszerű csomós öltésekkel zártuk a műtéti területet (3.ábra).



2. ábra: A vizsgálathoz fejlesztett moduláris trepán és a használatával eltávolított csontbiopsziás minta (192).



3. ábra: Az implantátumok beültetésének lépései 3 hónappal külső arcüregemelést követően (saját képanyag).

A pácienseket antibiotikum (875mg/125 mg amoxicillin-klavulánsav 2x1 tabletta 7 napig) és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő (275 mg naproxen 3x1 tabletta 3 napig) vénnel láttuk el, valamint klórhexidin tartalmú szájvíz napi kétszeri használatát rendeltük el varratszedésig. A varratok eltávolítását 7 nappal a műtétet követően végeztük.

A pácienseket 6, 8, 10, 12 héttel az implantációt követően kontrollra hívtuk vissza, majd 3 hónappal a műtétet követően elkezdjük az implantátumok protetikai ellátását. A protetikai szituációnak megfelelően az implantátumokra definitív ellátásként csavaros rögzítésű fémkerámia koronát vagy hídpótlást készítettünk.

4.2.3. Rezonancia frekvencia analízis (RFA)

Az implantátumok stabilitását RFA készülékkel közvetlenül a beültetés után, illetve a postoperatív kontrollok során a 6., 8., 10. és 12. héten ellenőriztük. Az implantátumok ISQ értékeinek meghatározásához SmartPegeket (SmartPeg, Osstell AB, Göteborg, Svédország) és Osstell készüléket (Osstell IDx, Osstell AB, Göteborg, Svédország) használtunk.

4.2.4. Mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT)

A csontbiopsziás mintákat közvetlenül a trepánból való eltávolításuk után 0,3 ml-es Eppendorf csövekbe (Eppendorf cső, Merck KGaA, Darmstadt, Németország) helyeztük, és 10%-os, fiziológiás sóoldat alapú foszfáttal (0,1 M PBS, pH=7,3) puffertelt formalin oldatban fixáltuk. A mintákat számozással kódoltuk a mikromorfometriai és hisztomorfometriai vizsgálatok előtt. A minták szkennelését Bruker mikroCT (Bruker 1272 X-ray microtomograph, Bruker μ CT, Kontich, Belgium) készülékkel végeztük 5,9 μ m felbontás, 60 kV csőfeszültség, 166 μ A áramerősség és 0,25 mm vastag alumínium zajsűrítő alkalmazása mellett. Ezen beállítások mellett az átlagos szkennelési idő 30 perc volt. A képanyag rekonstruálására NRecon programot (v.1.7.4.6., Bruker μ CT, Kontich, Belgium) használtunk 13-as gyűrű műtermék (ring artifact) és 25%-os sugárkeményedési (beam-hardening) korrekciók mellett. A 3D mikromorfometriai elemzést CTAn programmal (v.1.17.7.2, Bruker μ CT, Kontich, Belgium) végeztük. A csontminták 3D rekonstrukcióin a strukturális mintázat áttekintése során azonosítottuk a natív és augmentált csontrészeket. A kvantitatív analízishez szükséges releváns térfogatok (VOI) meghatározásánál a 80-120 szeletnyi átmeneti zóna kizárásra került, így a mikromorfometriai vizsgálat minden esetben a mintán belüli natív és augmentált csont régiók összehasonlítására irányult. A minták közötti VOI eltérések (műteti területenként változó alveolaris gerinc magasságából és a csontbiopsziás minták hosszából adódó eltérések) korrekciójára térfogatfüggetlen beállításokkal végeztük az elemzéseket.

4.2.5. Szövettani és hisztomorfometriai vizsgálat

A csontmintákat a mikroCT felvételek elkészítése után hisztológiai és hisztomorfometriai módszerekkel vizsgáltuk. A mintákat dekalcinálást és dehidrált követően paraffinba ágyasztuk, és 20 μ m-es metszeteket készítettünk. A metszeteket hematoxin-eozin festést követően szövettani szkennelssel (Panoramic 1000, 3DHISTECH Ltd, Budapest, Magyarország) digitalizáltuk a hisztológiai értékeléshez. A hisztomorfometriai értékelést a metszetek képanyagán CaseViewer 2.4 program (3DHISTECH Ltd, Budapest, Magyarország) alkalmazásával végeztük. A digitalizált metszeteken 150x nagyítás

mellett azonosítottuk a natív csont és a csontpótolt terület határát, hogy kizárhassuk a natív csontterületeket a hisztomorfometriai értékelésből. A hisztomorfometriai értékelést csontmintánként két reprezentatív metszeten is elvégeztük. Adobe PhotoShop (Adobe System Inc., San Jose, CA, USA) és ImageJ for Windows (ImageJ 1.45, 2011, Wayne Rasband, US National Institute of Health, Bethesda, MD, USA) programok segítségével, festődés alapú manuális szegmentációt követően, meghatároztuk a csontpótolt területek esetén az NB, RG és NMT százalékos arányát.

4.2.6. Statisztikai analízis

A statisztikai értékeléshez a mérési paraméterek átlag $\pm$ szórás értékeit használtuk. Az adateloszlás normalitását Shapiro–Wilk teszt alapján értékeltük és határoztuk meg, hogy parametrikus vagy nem parametrikus statisztikai eljárás szükséges az adott paraméter statisztikai értékeléséhez.

Az ISQ értékek normál eloszlást mutattak az implantáció idején, ezért statisztikai értékelésüket parametrikus, one-way ANOVA tesztel végeztük. A 6., 8., 10. és 12. héten mért ISQ értékeket nem normál eloszlás jellemezte, így esetükben nem parametrikus statisztikai tesztként Mann-Whitney U próbát alkalmaztunk.

A mikroCT adatok esetében a négy adatsor (teszt csoport natív csont, teszt csoport augmentált csont, kontroll csoport natív csont, kontroll csoport augmentált csont) többszörös összehasonlítását végeztük el. A csonttérfogat arány (BV/TV), a csontfelszín-csonttérfogat arány (BS/BV), a trabekulák közti távolság (Tb.Sp), a teljes porozitási arány (Po(tot)) és a nyitott porozitási arány (Po(op)) értékei normal eloszlást mutattak, ezért többszörös összehasonlításhoz one-way ANOVA tesztet, a páronkénti összehasonlításhoz Bonferroni valamint Tukey HSD post hoc teszteket alkalmaztunk értékelésüknél. A csontfelszín denzitás (BS/TV), a trabekuláris vastagság (Tb.Th), a trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf) és a konnektivitás (Conn) értékei eltértek a normál eloszlástól, ezért nem paraméteres próbaként többszörös összehasonlításukat Kruskal-Wallis tesztel végeztük, szignifikáns különbségek esetén a páronkénti összehasonlításhoz Bonferroni post hoc tesztet alkalmaztunk.

A hisztomorfometriai paramétereket normál eloszlás jellemezte, így esetükben a statisztikai értékeléshez parametrikus próbaként one-way ANOVA tesztet használtunk.

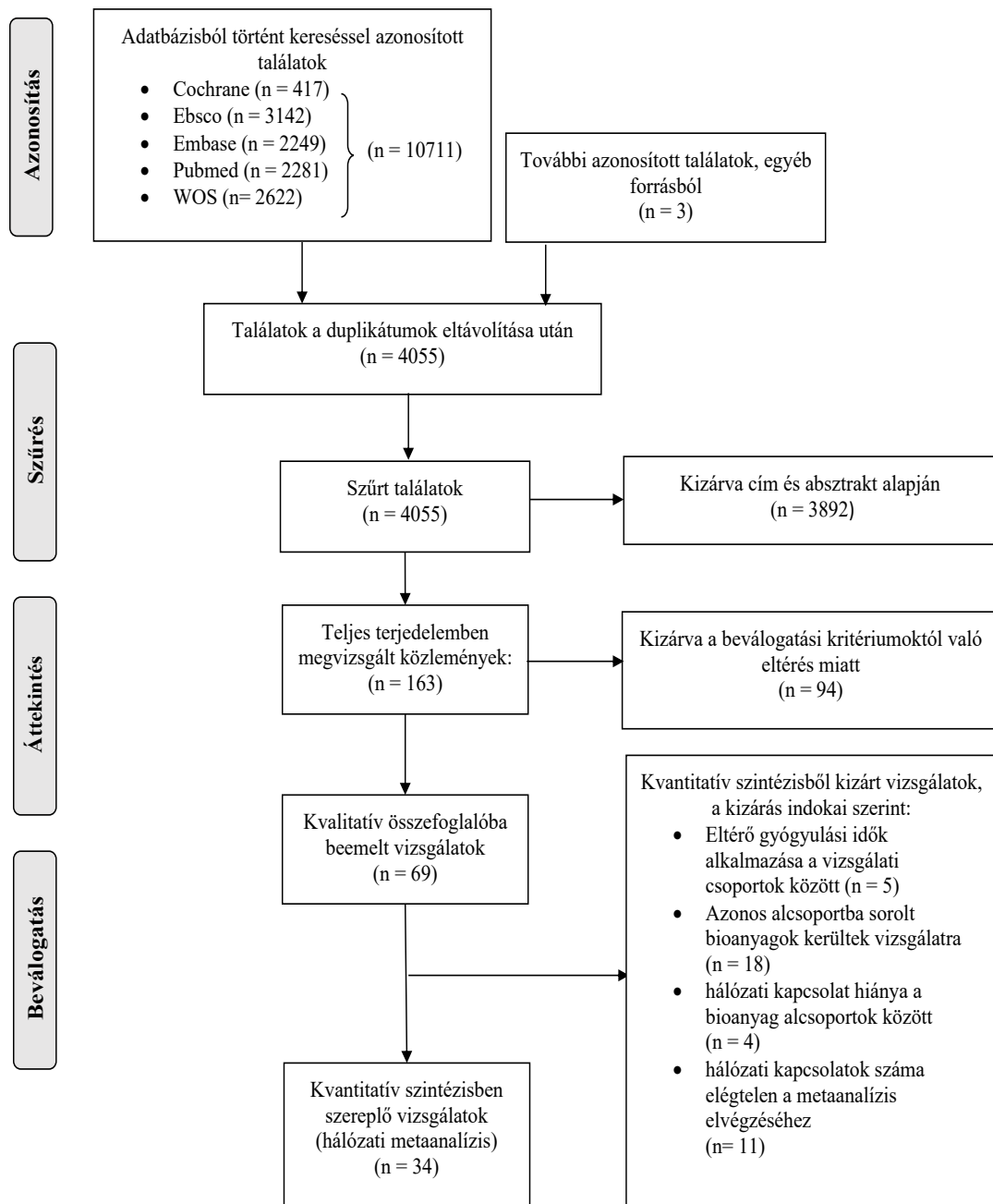
A statisztikai számításokat IBM SPSS Statistics 25 programmal (IBM Corporation, New York, NY, USA) végeztük, a vizsgálati csoportok közötti eltéréseket $p < 0,05$ értékek esetén tekintettük szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1. A szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis eredményei

A szisztematikus irodalomkutatásunk az esetleges duplikátumok kiszűrése után 4055 közleményt eredményezett, melyeket az előzetes szelekciós kritériumaink szerint három lépésben, cím, absztrakt, és a teljes kézirat áttekintése alapján szűrtünk. Összesen 163 közleményt vizsgáltunk teljes terjedelmében, ezek közül 69 felelt meg valamennyi beválogatási kritériumunknak (66, 76, 108, 130, 137, 150, 155, 186, 215-275). Az NMA kivitelezhetőségének feltétele, hogy a vizsgálatokon belül az NMA szempontjából különböző csoportba sorolt intervenciókat alkalmazzanak, valamint a különböző vizsgálatokban alkalmazott intervenciók között kapcsolati hálót lehessen létrehozni. Ezen feltételek ellenőrzése során további 35 közleményt kellett kizárnunk a kvantitatív analízisből (66, 150, 155, 186, 245-275). A megmaradt 34 randomizált klinikai vizsgálat adatait felhasználva összesen 28 különféle graftanyag alkalmazásának átlagos gyógyulási időt (5-8 hónap) követő hisztomorfometriai eredményeit tudtuk elemezni.

A szelekció folyamatát, a kizárások indokait az 4. ábrán tüntettük fel.



4. ábra: A szelekció folyamata és a kizárások blokkdiagramja. Az ábrán az „n” az elemszámot jelöli (210).

Az NMA-ba bevont vizsgálatok legfontosabb adatait az 6. táblázatban tüntettük fel.

6. táblázat: A hálózati metaanalízisbe (NMA) bevont vizsgálatok adatai közül az első szerző nevét és a publikáció évét, a vizsgálat során elvégzett külső arcüregemelések számát, az augmentációhoz használt bioanyagokat, a bioanyagok NMA szerinti besorolását, a műteti területen újonnan képződött csont átlagát és szórását, valamint az augmentáció után alkalmazott gyógyulási időket mutatja be (210).

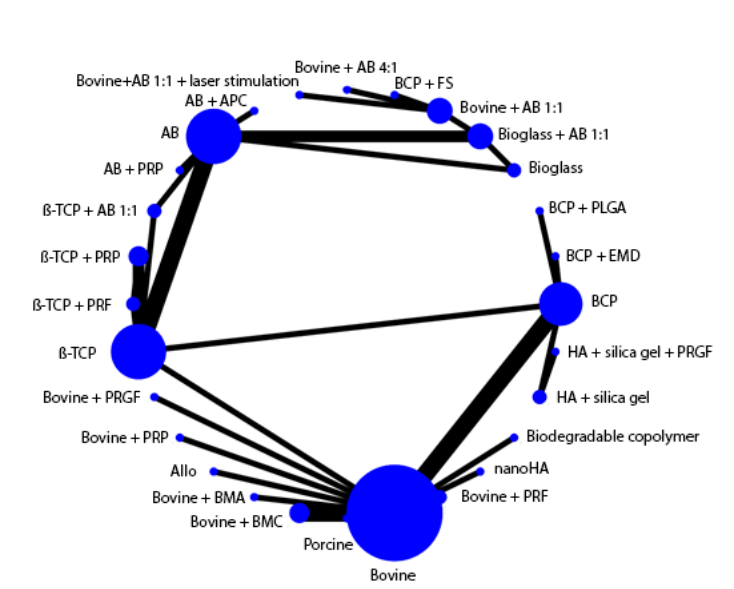
Publikáció adatai		Elemszám	Kezelés		Újonnan képződött csont (%)		Graft gyógyulási idő
Elsőszerző	Publikáció éve	Arcüreg-augmentáció (db)	Vizsgálatban alkalmazott bioanyagok	Bioanyagok alcsoportosítási kategóriák szerint	átlag	szórás	hónap
Batas	2019	6	szarvasmarha xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával (PRGF) keverve	Bovine+PRGF	35,6	8,26	6
		6	szarvasmarha xenograft	Bovine	37,8	3,15	6
Flichy-Fernández	2019	16	polilaktát-poliglikolát (PLGA) bevonatú bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40)	BCP+PLGA	31,25	13,82	6
		20	bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40)	BCP	34,09	14,11	6
Oh	2019	27	bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40)	BCP	28,84	7,94	6
		25	szarvasmarha xenograft	Bovine	25,13	9,56	6
Kivovics	2018	12	albumin bevonatú allograft	Allo	36,28	8,00	6
		11	szarvasmarha xenograft	Bovine	50,23	10,79	6
Menezes	2018	9	bioüveg kerámia autológ csonttal keverve (1:1)	Bioglass+ AB 1:1	45,8	13,8	6
		12	autológ csont	AB	42	16,6	6
Nizam	2018	13	szarvasmarha xenograft leukocytákban és vérlemezkékben gazdag fibrinnel (L-PRF) keverve	Bovine+PRF	21,38	8,78	6
		13	szarvasmarha xenograft	Bovine	21,25	5,59	6
Theodoro	2018	6	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve (1:1)	Bovine + AB 1:1	35,5	3,95	6
		6	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve (1:1), csontpótlás után a műteti terület soft lézeres stimulálásával (LLL)T	Bovine + AB 1:1 + laser stimulation	32	13,75	6
Jelusic	2017	30	nanoporózus bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40)	BCP	38,42	12,61	6
		30	beta-trikalcium-foszfát (β-TCP)	β-TCP	36,16	19,37	6

Publikáció adatai		Elemsszám	Kezelés		Újonnan képződött csont (%)		Graft gyógyulási idő
Elsőszerző	Publikáció éve	Arcüreg-augmentáció (db)	Vizsgálatban alkalmazott bioanyagok	Bioanyagok alcsoportosítási kategóriák szerint	átlag	szórás	hónap
Kilic	2017	9	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP)	β -TCP	33,4	10,43	6
		9	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP) vételezőkben gazdag plazmával (PRP) keverve	β -TCP + PRP	34,83	10,12	6
		8	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP) vételezőkben gazdag fibrinnel (PRF) keverve	β -TCP + PRF	32,03	6,34	6
Lee	2017	7	szarvasmarha xenograft	Bovine	26,15	7,11	6
		8	sértés xenograft	Porcine	29,77	9,38	6
Meimandi	2017	10	silica gélben ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA) növekedési faktorokban gazdag vérplazmával (PRGF) keverve	HA+silica gel+PRGF	30,29	8,45	6
		10	silica gélben ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA)	HA+silica gel	30,84	6,76	6
Meymandi	2017	9	silica gélben ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA)	HA+silica gel	25,29	7,29	6
		9	bifázikus kalcium-foszfát (HA/ β -TCP = 60/40)	BCP	18,69	5,63	6
Nery	2017	10	bifázikus kalcium-foszfát (HA/ β -TCP = 60/40)	BCP	43,4	6,1	6
		10	bifázikus kalcium-foszfát (HA/ β -TCP = 60/40) zománc mátrix derivátummal (EMD) keverve	BCP+EMD	43	9	6
Pereira	2017	11	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP)	β -TCP	44,8	22,1	6
		9	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP) autológ csonttal keverve (1:1)	β -TCP + AB (1:1)	32,8	16	6
		12	autológ csont	AB	46,1	16,3	6
Pereira	2017	10	bioüveg kerámia	Bioglass	45,6	13,5	6
		10	bioüveg kerámia autológ csonttal keverve (1:1)	Bioglass+ AB 1:1	45,8	13,9	6
		10	autológ csont	AB	39,9	15,8	6
Stacchi	2017	26	szinterezett nanokristályos hidroxipapatit (HA)	HA (nano)	34,9	15	6
		26	szarvasmarha xenograft	Bovine	38,5	17	6
de Oliveira	2016	7	szarvasmarha xenograft	Bovine	27,3	5,55	6
		7	szarvasmarha xenograft autológ csontvelő koncentráttal (BMC) keverve	Bovine + BMC	38,44	12,34	6
Pasquali,	2015	8	szarvasmarha xenograft	Bovine	27,3	5,55	6
		8	szarvasmarha xenograft autológ csontvelő koncentráttal (BMC) keverve	Bovine + BMC	55,15	20,91	6
Wildburger	2014	6	szarvasmarha xenograft autológ csontvelő koncentráttal (BMC) keverve	Bovine + BMC	13,5	5,4	6
		7	szarvasmarha xenograft	Bovine	13,9	8,5	6

Publikáció adatai		Elemzés	Kezelés		Újonnan képződött csont (%)		Graft gyógyulási idő
Első szerző	Publikáció éve	Arcüreg-augmentáció (db)	Vizsgálatban alkalmazott bioanyagok	Bioanyagok alcsoportosítási kategóriák szerint	átlag	szórás	hónap
Khairy	2013	5	autológ csont	AB	39,5	7,4	6
		5	autológ csont vértáplálékban gazdag plazmával (PRP) keverve	AB+PRP	28	4,1	6
Payer	2013	5	szarvasmarha xenograft	Bovine	10,41	5,25	6
		6	szarvasmarha xenograft autológ csontvelő aspirátummal (BMA) keverve	Bovine+BMA	14,17	3,59	6
Kurcu	2012	10	szarvasmarha xenograft	Bovine	30,13	3,45	6,38,
		13	beta-trikalcium-foszfát (β-TCP)	β-TCP	21,09	2,86	6,6
Wagner	2012	29	bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40) fibrin szövetragasztóval (FS) keverve	BCP+FS	20	7,70	6 ± 1
		29	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve (1:1)	Bovine+AB 1:1	24,5	7,1	6 ± 1
Zhang	2012	6	szarvasmarha xenograft vértáplálékban gazdag fibrinnel (PRF) keverve	Bovine+PRF	18,35	5,62	6
		5	szarvasmarha xenograft	Bovine	12,95	5,33	6
Galindo-Moreno	2011	14	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve (50/50)	Bovine +AB 1:1	36	9,44	6
		14	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve (80/20)	Bovine +AB 4:1	37,38	17,46	6
Bettega	2009	12	autológ csont	AB	42,5	28,25-51,15%	6
		12	autológ csont autológ vértáplálék koncentráttal (APC) keverve	AB+APC	37,1	31,15-48,7%	6
Lindgren	2009	11	bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40) + 1db mikroimplantátum 2x10mm	BCP	41,1	9,8	8
		11	szarvasmarha xenograft + 1db mikroimplantátum 2x10mm	Bovine	41,6	14	8
Felice	2009	10	rigid felszívódó copolymer membrán (L-laktát, D-laktát és glikolát alapú)	Biodegradable copolymer	24,2	6,5	6
		10	szarvasmarha xenograft	Bovine	36,1	4,6	6
Torres	2009	5	szarvasmarha xenograft vértáplálékban gazdag plazmával (PRP) keverve	Bovine+PRP	31	5	6
		5	szarvasmarha xenograft	Bovine	21,3	4,5	6
Cordaro	2008	14	bifázikus kalcium-foszfát (HA/β-TCP = 60/40)	BCP	21,6	10	6,73
		18	szarvasmarha xenograft	Bovine	19,8	7,9	6,8
Galindo-Moreno	2008	5	szarvasmarha xenograft autológ csonttal keverve (1:1)	Bovine+AB 1:1	31,02	7,33	6
		5	bioüveg kerámia autológ csonttal keverve (1:1)	Bioglass+ AB 1:1	33,08	8,18	6
Szabó	2005	20	beta-trikalcium-foszfát (β-TCP)	β-TCP	36,47	6,9	6
		20	autológ csont	AB	38,34	7,4	6
Zerbo	2004	5	autológ csont	AB	41	10	6
		5	beta-trikalcium-foszfát (β-TCP)	β-TCP	19	5	6

Publikáció adatai		Elemzés	Kezelés		Újonnan képződött csont (%)		Graft gyógyulási idő
Elsőszerző	Publikáció éve	Arcüreg-augmentáció (db)	Vizsgálatban alkalmazott bioanyagok	Bioanyagok alcsoportosítási kategóriák szerint	átlag	szórás	hónap
Wiltfang	2003	17	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP) vértlemezkékben gazdag plazmával (PRP) keverve	β -TCP+PRP	38	32-43%	6
		18	beta-trikalcium-foszfát (β -TCP)	β -TCP	29	25-37%	6

A graftanyagok kapcsolati hálóját az 5. ábra mutatja.



5. **ábra:** Külső arcüregemeléshez 5-8 hónapos gyógyulási idők esetén alkalmazott csontpótló anyagok kapcsolati hálózata. A pontok mérete a vizsgálatok számával arányos. Fekete vonalak jelölik a direkt összehasonlító vizsgálatokat, a vonalvastagság az összehasonlítások számával arányos. Rövidítések: autológ csont (AB), allograft (Allo), szarvasmarha eredetű xenograft (Bovine), sertés eredetű xenograft (Porcine), bifázikus kalcium-foszfát (BCP), beta-trikalcium-foszfát (β -TCP), bioüveg kerámia (Bioglass), nanokristályos hidroxipapatit (nanoHA), rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú) polimer membrán (Biodegradable copolymer), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 1:1 (Bovine+AB 1:1), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve, csontpótlás után a műtési területen soft lézeres stimulálás (Bovine+AB 1:1+laser stimulation), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 4:1 (Bovine+AB 4:1), szarvasmarha eredetű xenograft vértlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (Bovine+PRF),

szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (Bovine+PRP), szarvasmarha eredetű xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (Bovine+PRGF), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve (Bovine+BMA), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő koncentrátummal keverve (Bovine+BMC), bioöveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (Bioglass+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 1:1 (β -TCP+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (β -TCP+PRP), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (β -TCP+PRF), autológ csont vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (AB+PRP), autológ csont autológ vérlemezke koncentrátummal keverve (AB+APC), bifázikus kalcium-foszfát fibrin szövetragasztóval keverve (BCP+FS), bifázikus kalcium-foszfát laktát és glikolát alapú polimerrel felületkezelve (BCP+PLGA), bifázikus kalcium-foszfát zománc matrix derivátummal keverve (BCP+EMD), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA+silica gel), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (HA+silica gel+PRGF) (210).

A kvantitatív szintézisbe bevont egyik randomizált klinikai vizsgálat három vizsgálati csoportjából kettőben szarvasmarha xenograft és különböző centrifugálási protokollokkal előállított csontvelő koncentrátumok (BMC) együttes alkalmazását vizsgálta (217). Alcsoportképzésünk alapján mindkét beavatkozást ugyanabba az alcsoportba (Bovine+BMC) soroltunk. Tekintettel arra, hogy a metaanalízis nem végezhető el, ha ugyanazon vizsgálaton belül azonos anyagot összehasonlító kísérleteket végeztek, a kettős centrifugálási protokollt tartalmazó vizsgálati csoportot kizártuk az elemzésből. A jelenlegi NMA-ban a Bovine+BMC alcsoport három klinikai vizsgálat eredményeit tartalmazza, melyekben egylépéses centrifugálási protokollt alkalmaztak a BMC előállításához (217, 233, 241).

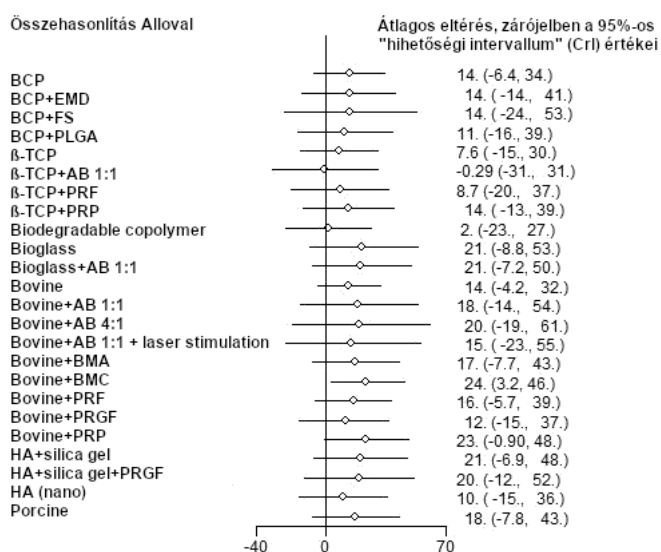
Az NMA-ba bevont közlemények torzító hatásainak értékelését a 6. ábra mutatja. A 34 közleményből ötöt értékeltünk alacsony rizikójúnak, míg húsz közlemény esetében kérdéses, kilenc esetében pedig magas volt a torzító hatások rizikója.

	Elővigyázatosság kockázatainak általános megítélése						
	Egyéb torzító hatás						
	Szelektyv közlés (publikációs torzítás)						
	Hiányos eredményadatok (vesztésig torzítás)						
	Eredményértékelés vakosítása (észlelési torzítás)						
	Betegek és személyzet vakosítása (kivitelezési torzítás)						
	Tilosított allokáció (szelekciós torzítás)						
	Randomizáció (szelekciós torzítás)						
Batas et al. 2019	+	?	-	+	+	?	?
Bettega et al. 2009	+	?	-	+	-	?	+
Cordaro et al. 2008	?	+	-	?	-	+	-
de Oliveira et al. 2016	+	?	-	+	+	?	?
Felice et al. 2009	+	+	-	+	+	?	+
Flichy-Fernández et. al. 2019	+	?	-	+	+	+	+
Galindo-Moreno et al. 2008	+	-	-	?	+	+	-
Galindo-Moreno et al. 2011	?	?	-	+	+	?	?
Jelusic et al. 2017	+	+	-	+	+	?	+
Khairy et al. 2013	?	?	-	?	+	?	?
Kilic et al. 2017	?	?	-	+	+	?	?
Kivovics et al. 2018	?	?	-	+	+	?	?
Kurkcu at el. 2012	?	-	-	?	-	?	-
Lee et al. 2017	+	+	+	+	-	?	-
Lindgren et al. 2009	?	+	-	?	?	+	?
Meimandi et al. 2017	?	?	-	?	+	?	?
Menezes et al. 2018	+	?	-	?	-	?	-
Meymandi et al. 2017	?	?	?	+	+	?	?
Nery et al. 2017	+	+	-	?	+	?	?
Nizam et al. 2018	+	?	-	+	-	?	-
Oh et al. 2019	+	?	-	+	+	?	?
Pasquali et al. 2015	+	?	-	+	+	?	?
Payer et. al. 2013	+	?	-	+	-	+	-
Pereira et al. 2017a	+	?	-	?	+	+	?
Pereira et al. 2017b	+	?	-	?	?	?	?
Stacchi et al. 2017	+	+	-	+	+	+	+
Szabó et al. 2005	+	?	-	?	+	+	?
Theodoro et al. 2018	+	+	+	+	+	?	+
Torres et al. 2009	?	?	+	+	+	?	?
Wagner et al. 2012	?	+	-	?	+	?	?
Wildburger et al. 2014	+	?	-	+	?	?	?
Wiltfang et al. 2003	?	?	-	?	+	?	?
Zerbo et al. 2004	+	-	-	?	+	?	-
Zhang et al. 2012	?	?	-	?	+	?	?

6. ábra: A metaanalízisbe bevont randomizált klinikai vizsgálatok eredményeket torzító hatásainak értékelése (210).

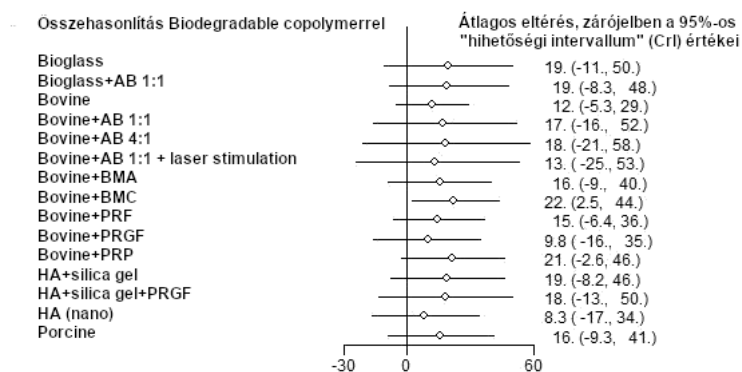
Metaanalízisünk során összesen 378 párosított összehasonlítást végeztünk, melyből összesen két esetben tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni az alkalmazott bioanyagok új csont képződést kiváltó hatása között.

A szarvasmarha xenograft+BMC kompozitgraft alkalmazása szignifikánsan jobb eredményt mutatott az allograft (7.ábra) és a rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát és glikolát alapú) copolymer membrán (8.ábra) alcsoportok alkalmazásával elért eredményeknél.



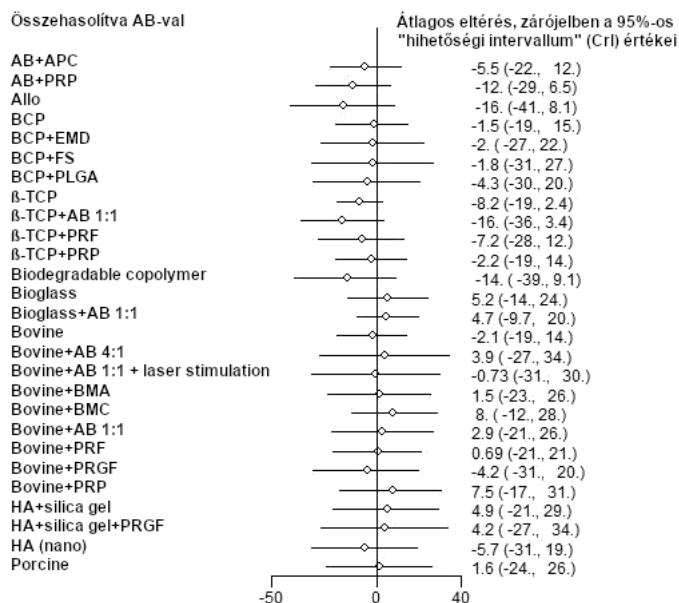
7. ábra: A metaanalízis párosított összehasonlításainak eredménye. Allograft összehasonlítása egyéb bioanyagokkal. Rövidítések: allograft (Allo), szarvasmarha eredetű xenograft (Bovine), sertés eredetű xenograft (Porcine), bifázikus kalcium-foszfát (BCP), beta-trikalcium-foszfát (β -TCP), bioöveg kerámia (Bioglass), nanokristályos hidroxipapatit (nanoHA), rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú) polimer membrán (Biodegradable copolymer), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 1:1 (Bovine+AB 1:1), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve, csontpótlás után a műtéti területen soft lézeres stimulálás (Bovine+AB 1:1+laser stimulation), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 4:1 (Bovine+AB 4:1), szarvasmarha eredetű xenograft vérelemezékben gazdag fibrinnel keverve (Bovine+PRF), szarvasmarha eredetű xenograft vérelemezékben gazdag plazmával keverve (Bovine+PRP), szarvasmarha eredetű xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (Bovine+PRGF), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve (Bovine+BMA), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő koncentrátummal keverve (Bovine+BMC), bioöveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (Bioglass+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 1:1 (β -TCP+AB 1:1),

beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (β -TCP+PRP), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (β -TCP+PRF), bifázikus kalcium-foszfát fibrin szövetragasztóval keverve (BCP+FS), bifázikus kalcium-foszfát laktát és glikolát alapú polimerrel felületkezelve (BCP+PLGA), bifázikus kalcium-foszfát zománc matrix derivátummal keverve (BCP+EMD), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxi-apatit (HA+silca gel), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxi-apatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (HA+silica gel+PRGF) (korábban nem publikált saját ábra).



8. **ábra:** A metaanalízis párosított összehasonlításainak eredménye. Rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát és glikolát alapú) copolymer membrán összehasonlítása egyéb bioanyagokkal. Rövidítések: szarvasmarha eredetű xenograft (Bovine), sertés eredetű xenograft (Porcine), bioüveg kerámia (Bioglass), nanokristályos hidroxi-apatit (nanoHA), rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú)polimer membrán (Biodegradable copolymer), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 1:1 (Bovine+AB 1:1), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve, csontpótlás után a műtéti területen soft lézeres stimulálás (Bovine+AB 1:1+laser stimulation), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 4:1 (Bovine+AB 4:1), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (Bovine+PRF), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (Bovine+PRP), szarvasmarha eredetű xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (Bovine+PRGF), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve (Bovine+BMA), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő koncentrátummal keverve (Bovine+BMC), bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (Bioglass+AB 1:1), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxi-apatit (HA+silca gel), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxi-apatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (HA+silica gel+PRGF) (korábban nem publikált saját ábra).

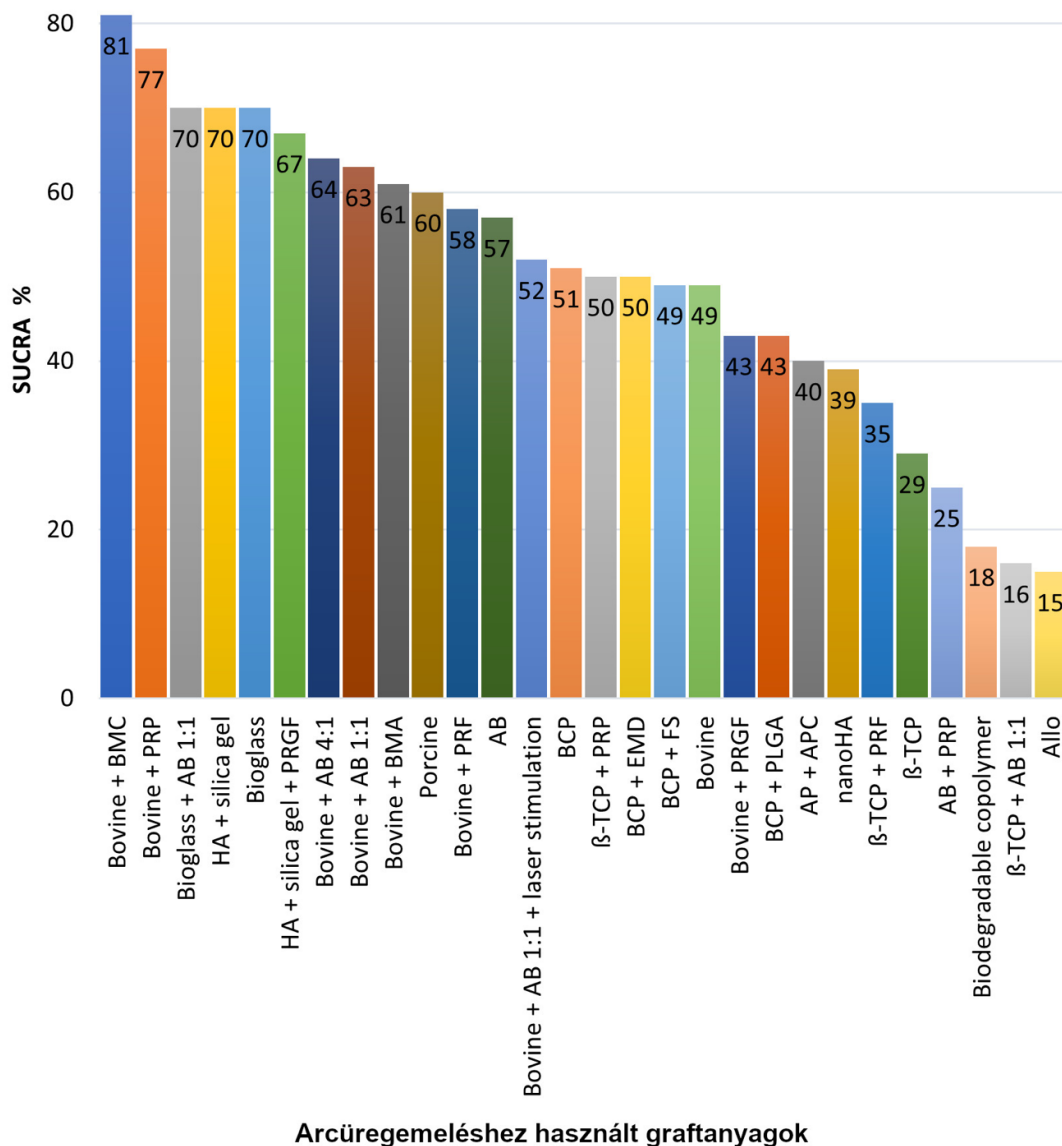
Az autológ csontgraftot a többi vizsgálati csoporttal összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbségeket (9. ábra).



9. ábra: A metaanalízis párosított összehasonlításainak eredménye. Autológ csontgraft összehasonlítása egyéb bioanyagokkal. Rövidítések: autológ csont (AB), allograft (Allo), szarvasmarha eredetű xenograft (Bovine), sertés eredetű xenograft (Porcine), bifázikus kalcium-foszfát (BCP), beta-trikalcium-foszfát (β-TCP), bioüveg kerámia (Bioglass), nanokristályos hidroxipatit (nanoHA), rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú) polimer membrán (Biodegradable copolymer), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 1:1 (Bovine+AB 1:1), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve, csontpótlás után a műtéti területen soft lézeres stimulálás (Bovine+AB 1:1+laser stimulation), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 4:1 (Bovine+AB 4:1), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (Bovine+PRF), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (Bovine+PRP), szarvasmarha eredetű xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (Bovine+PRGF), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve (Bovine+BMA), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő koncentrátummal keverve (Bovine+BMC), bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (Bioglass+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 1:1 (β-TCP+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (β-TCP+PRP), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (β-TCP+PRF), autológ csont vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (AB+PRP), autológ csont autológ vérlemezke koncentrátummal keverve (AB+APC), bifázikus kalcium-foszfát fibrin

szövetragasztóval keverve (BCP+FS), bifázikus kalcium-foszfát laktát és glikolát alapú polimerrel felületkezelve (BCP+PLGA), bifázikus kalcium-foszfát zománc matrix derivátummal keverve (BCP+EMD), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA+silica gel), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (HA+silica gel+PRGF) (korábban nem publikált saját ábra).

Az NMA alapján kiszámítottuk a 28 arcüregemelésnél alkalmazott csontpótlóanyag rangsorolási valószínűségét minden anyaghoz kapcsolódó lehetséges rangsorban megbecsülve. A graftanyagok rangsorolását a SUCRA görbe, valamint az átlag rangok összesítésével végeztük. A SUCRA rangsor alapján arcüreg-augmentációt követő 5-8 hónapos gyógyulási időszak után az NB százalékos arányát tekintve a leghatékonyabb graftanyagok a szarvasmarha xenograft BMC-vel keverve (81%), a szarvasmarha xenograft PRP-vel keverve (77 %), a bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (70%), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (70%) és bioüveg kerámia (70%). Az autológ csont önmagában alkalmazva a rangsorban a tizenkettedik helyet foglalja el. Alkalmazásával 57% az esély, hogy külső arcüregemelést követően 5-8 hónappal a műtési területen újonnan képződő csont százalékos arányát tekintve a leghatékonyabb graftanyagot használjuk (10. ábra).



10. ábra: A csontpótló anyagok rangsorolása csontképződési hatékonyságuk szerint a valószínűségi görbék, görbe alatti területeinek (SUCRA) kiszámítása alapján. Az ábra a kumulatív valószínűséget a legjobb rangra százalékos formában fejezi ki. Rövidítések: autológ csont (AB), allograft (Allo), szarvasmarha eredetű xenograft (Bovine), sertés eredetű xenograft (Porcine), bifázikus kalcium-foszfát (BCP), beta-trikalcium-foszfát (β -TCP), bioöveg kerámia (Bioglass), nanokristályos hidroxipapatit (nanoHA), rigid, felszívódó (L-laktát, D-laktát, glikolát alapú) polimer membrán (Biodegradable copolymer), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 1:1 (Bovine+AB 1:1), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve, csontpótlás után a műtési területen soft lézeres stimulálás (Bovine+AB 1:1+laser stimulation), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csonttal keverve 4:1 (Bovine+AB 4:1), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (Bovine+PRF), szarvasmarha eredetű xenograft vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (Bovine+PRP), szarvasmarha eredetű xenograft növekedési faktorokban gazdag vérplazmával

keverve (Bovine+PRGF), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő aspirátummal keverve (Bovine+BMA), szarvasmarha eredetű xenograft autológ csontvelő koncentrátummal keverve (Bovine+BMC), bioüveg kerámia autológ csonttal keverve 1:1 (Bioglass+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát autológ csonttal keverve 1:1 (β -TCP+AB 1:1), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (β -TCP+PRP), beta-trikalcium-foszfát vérlemezkékben gazdag fibrinnel keverve (β -TCP+PRF), autológ csont vérlemezkékben gazdag plazmával keverve (AB+PRP), autológ csont autológ vérlemezke koncentrátummal keverve (AB+APC), bifázikus kalcium-foszfát fibrin szövetragasztóval keverve (BCP+FS), bifázikus kalcium-foszfát laktát és glikolát alapú polimerrel felületkezelve (BCP+PLGA), bifázikus kalcium-foszfát zománc matrix derivátummal keverve (BCP+EMD), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit (HA+silica gel), silica gélbe ágyazott nanokristályos hidroxipapatit növekedési faktorokban gazdag vérplazmával keverve (HA+silica gel+PRGF) (210).

5.2. A randomizált prospektív klinikai vizsgálat eredményei

A klinikai vizsgálatba 26 beteget vontunk be, akiknél összesen 30 külső arcüregemelést végeztünk. A betegek átlagéletkora a teszt csoportban $57,93 \pm 7,79$ év, a kontroll csoport esetén $55,33 \pm 8,55$ volt. A preoperatív CBCT felvételeket elemezve a két csoport nem mutatott szignifikáns eltérést a műtési területek esetében sem. Az állcsontgerinc magassága $2,93 \pm 1,14$ mm volt a teszt és $3,48 \pm 1,04$ mm a kontroll csoport esetén, az első molaris fogak pozíciójának megfelelő területen a palatonasalis recessus magasságában az arcüregek szélessége $15,06 \pm 0,85$ mm volt a teszt és $14,57 \pm 1,41$ mm a kontroll csoport esetén.

A betegek legfontosabb demográfiai és klinikai adatait a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: *A randomizált klinikai vizsgálatba bevont páciensek demográfiai és klinikai adatai (192).*

vizsgálati azonosító	életkor	nem	műtött arcüreg	állcsontgerinc magassága	arcüreg szélessége	gyógyulási protokoll	implantátumok pozíciója (FDI)	csontbiopszia helye (FDI)
1	41	N	J	4,7 mm	13,9 mm	6 hónap	14, 16	16
2	43	N	B	4,2 mm	14,8 mm	6 hónap	25, 26	26
3	54	N	J	4,8 mm	13,8 mm	6 hónap	14, 16	16
			B	4,5 mm	13,4 mm	3 hónap	24, 26	26
4	63	N	J	2,2 mm	14,1 mm	3 hónap	15, 16	16
5	56	F	B	4,6 mm	16,2 mm	3 hónap	26	26
6	46	N	J	1,9 mm	15,6 mm	6 hónap	16	16
7	60	N	B	3,8 mm	12,7 mm	6 hónap	25, 26	26
8	51	N	J	2,3 mm	14,7 mm	3 hónap	15, 16	15, 16
9	62	N	B	3,7 mm	14,8 mm	6 hónap	25, 26	26
10	67	F	J	4,5 mm	13,8 mm	6 hónap	17	17
11	63	F	B	1,6 mm	16,5 mm	3 hónap	24, 26	26
12	60	N	J	3,3 mm	11,8 mm	6 hónap	16	16
13	68	N	J	1,9 mm	15,3 mm	3 hónap	14, 16	16
14	60	F	B	4,2 mm	15,2 mm	6 hónap	26, 27	26, 27
15	56	N	B	3,9 mm	14,5 mm	3 hónap	26	26
16	63	N	J	1,9 mm	14,6 mm	6 hónap	15, 16	16
			B	2,5 mm	14,7 mm	3 hónap	24, 26	26
17	61	F	B	1,2 mm	15,2 mm	3 hónap	26	26
18	46	F	J	3,1 mm	14,9 mm	3 hónap	14, 17	17
			B	3,4 mm	15,2 mm	6 hónap	24, 26	26
19	41	N	B	4,2 mm	15,7 mm	3 hónap	26, 27	26
20	68	N	B	4,1 mm	15,5 mm	6 hónap	15, 17	17
			J	3,3 mm	14,6 mm	3 hónap	24, 27	27
21	53	N	J	1,7 mm	16,9 mm	6 hónap	15, 16	16
22	54	F	J	2,4 mm	15,9 mm	3 hónap	15, 16	16
23	61	F	B	1,9 mm	15,8 mm	3 hónap	25, 26	25, 26
24	56	F	J	2,4 mm	16,8 mm	6 hónap	15, 16	16
25	64	N	J	4,3 mm	14,4 mm	3 hónap	16	16
26	51	N	B	3,6 mm	13,2 mm	6 hónap	26, 27	26, 27

Az augmentációs műtétek során a teszt csoportban 2, a kontroll csoportban 1 esetben az arcüreg nyálkahártyájának kis méretű (5 mm-nél kisebb) perforációját észleltük, melyet a műtét során PRF membrán befektetésével sikeresen elláttunk, az augmentációt valamennyi esetben el tudtuk végezni. Az arcüregemelések kapcsán a műtési terület ödémáján kívül egyéb szövödmény nem jelentkezett. Varratszedéskor a műtési beavatkozással járó fájdalom mértékét VAS skálán $3,09 \pm 2,05$ értékelték a páciensek. A gyógyulási időszakot (teszt csoportban 3 hónap, kontroll csoportban 6 hónap) követően a teszt csoportban 26 db, a kontroll csoportban 27 db fogászati implantátumot ültettünk be. Az implantátumág kialakítása során mindkét csoport esetén 17-17 db mikromorfometriai és hisztomorfometriai vizsgálatra alkalmas csontbiopsziás mintát sikerült vennünk.

Az implantációt követő 6. és 8. héten esedékes kontroll vizsgálatok alkalmával 1-1 db implantátumot veszítettünk el stabilitás hiánya miatt. Mindkét eset a kontroll csoportot érintette.

Az elvesztett implantátumokat 3 hónappal az eltávolításuk után sikerült új implantátumokkal pótolni, így valamennyi esetben el tudtuk készíteni a protetikai tervnek megfelelő csavaros rögzítésű fogpótlást.

5.2.1. A rezonancia frekvencia analízis (RFA) eredményei

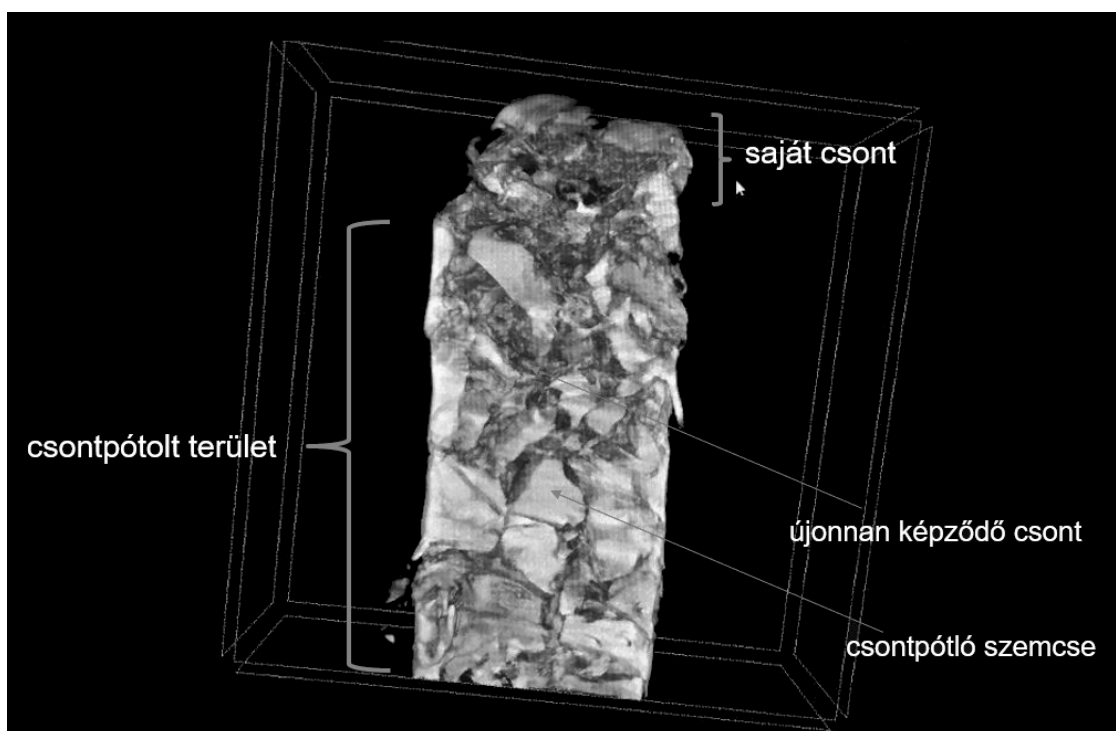
A beültetett implantátumok esetén a vizsgált 12 hetes gyógyulási időszak alatt fokozatosan növekvő ISQ értékeket mértünk egy-egy kivételtől eltekintve. Minkét csoportban 8 héttel az implantátumok beültetése után az ISQ értékek átlaga meghaladta a 70-es értéket. Az implantáció idején a két csoport ISQ értékei nem különböztek jelentős mértékben. A kontroll csoport ISQ értékei a 6. és a 8. héten szignifikánsan magasabbnak mutatkoztak, míg a 10. és 12. hétre ez a különbség már nem volt kimutatható a teszt csoporttal szemben. Az ISQ méréseink eredményeit a 8. táblázatban foglaltuk össze.

8. Táblázat: *Az implantátum stabilitási kvóciens (ISQ) értékeinek változása a két vizsgálati csoportban az egyes kontrollok során. A szignifikáns ($p < 0,05$) különbségeket a vizsgálati csoportok között fekete kiemeléssel jeleztük. Alkalmazott rövidítések: elemszám (N), one-way ANOVA teszt (#), Mann-Whitney U teszt (##) (192).*

	csoport	N	átlag	szórás	p érték
ISQ 0. hét	teszt	24	68,92	7,56	0,105 #
	kontroll	25	72,20	6,30	
ISQ 6. hét	teszt	25	68,52	7,35	0,003 ##
	kontroll	24	74,22	4,52	
ISQ 8. hét	teszt	26	72,00	7,16	0,041 ##
	kontroll	25	75,70	4,76	
ISQ 10. hét	teszt	26	74,26	5,79	0,501 ##
	kontroll	24	75,74	4,93	
ISQ 12. hét	teszt	26	75,96	4,75	0,345 ##
	kontroll	24	76,96	4,31	

5.2.2. A mikromorfometriai vizsgálat (mikroCT) eredményei

Mindegyik csontbiopszia minta tartalmazott natív és augmentált csontrészeket. Az allograft szemcsék radiolucenciája nagyfokú hasonlóságot mutatott a saját csontéval, ezért a mintákon belül a különböző csontterületek elkülönítését a 3D rekonstrukciókon mikroszerkezeti elemek értékelése alapján végeztük (11. ábra).



11. ábra: Csontbiopsziás minta mikroCT képanyagának 3D rekonstrukciós képe (saját képanyag).

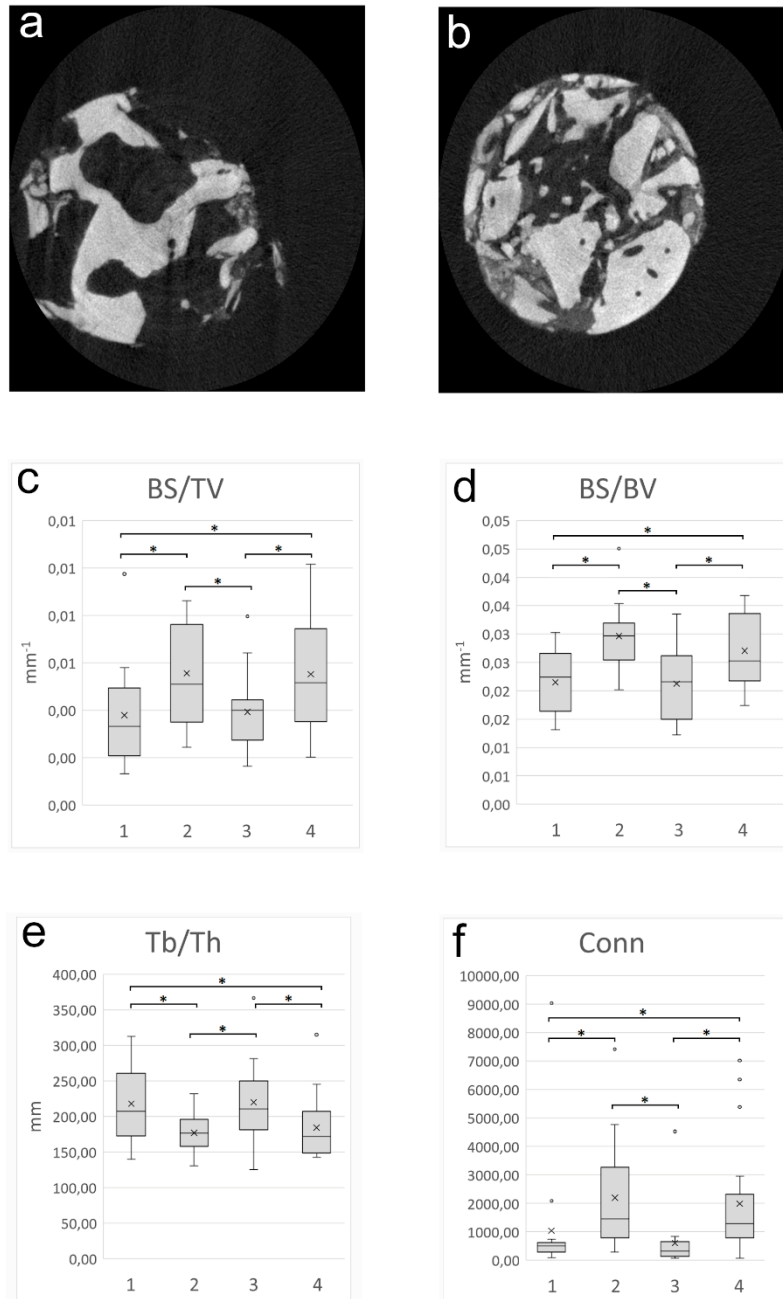
A natív csontterületek mind a két csoport esetén összefüggő, egymáshoz kapcsolódó, vastag trabekuláris hálózatból, valamint széles velőürökből álltak. Ezzel szemben az augmentált területeket vékonyabb trabekulák, keskenyebb velőürök és egymással nem folytonosan kapcsolódó keményszöveti elemekként csontpótló szemcsék jelenléte jellemezte (12. ábra).

Az átmeneti zóna a mintákon belül 80-120 szeletnyi szélességben volt megfigyelhető, melyet a kvantitatív értékeléshez szükséges VOI-k kijelölésénél kizártunk. A

mikromorfometriai értékelés során a natív és augmentált csontterületek összehasonlítását végeztük.

Az analízis nem mutatott szignifikáns különbséget a teszt és kontroll csoport között a natív csontterületek mikromorfometriai jellemzői tekintetében, illetve nem volt szignifikáns különbség 3 illetve 6 hónap gyógyulási idő után az augmentált területek között sem. Az elemzés alapján a BS/BV, BS/TV és Conn paraméter értékei szignifikánsan magasabbak, míg a Tb.Th értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a csontpótolt területeken a natív csontterületekhez viszonyítva (12. ábra).

A BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot), Po(op) paraméterek esetén a natív és augmentált csontterületek nem mutattak különbséget. A mikromorfometriai analízis részletes eredményeit a 9. táblázat tartalmazza.



12. ábra: A csontbiopsziás minták natív (a) és csontpótolt (b) területeinek 1-1 reprezentatív μ CT szeletét mutatja be 3 hónappal az augmentációt követően. A natív és csontpótolt területek mikromorfometriai analízise során szignifikáns eltéréseket mutató összehasonlításokat négy ábra szemlélteti (c-f). A szignifikáns különbségeket ($p < 0,05$) az ábrákon fekete csillaggal jelöltük. Rövidítések: natív csont teszt csoport (1), csontpótolt terület teszt csoport (2), natív csont kontroll csoport (3), csontpótolt terület kontroll csoport (4), csontfelszín-csonttérforat arány (BS/BV), csontfelszín denzitás (BS/TV), trabekuláris vastagság (Tb.Th), konnektivitás (Conn) (192).

9. táblázat: A mikromorfometriai analízis eredményei. A statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) különbségeket fekete kiemeléssel jeleztük. Rövidítések: elemszám (N), csonttérfogat arány (BV/TV), csontfelszín-csonttérfogat arány (BS/BV), csontfelszín denzitás (BS/TV), trabekuláris vastagság (Tb.Th), trabekulák közti távolság (Tb.Sp), trabekuláris csont mintázati faktor (Tb.Pf), teljes porozitási arány (Po(tot)), nyitott porozitási arány (Po(op)), konnektivitás (Conn), one-way ANOVA teszt Bonferroni és Tukey HSD post hoc tesztekkel (#), Kruskal-Wallis teszt Bonferroni post hoc teszttel (##) (192).

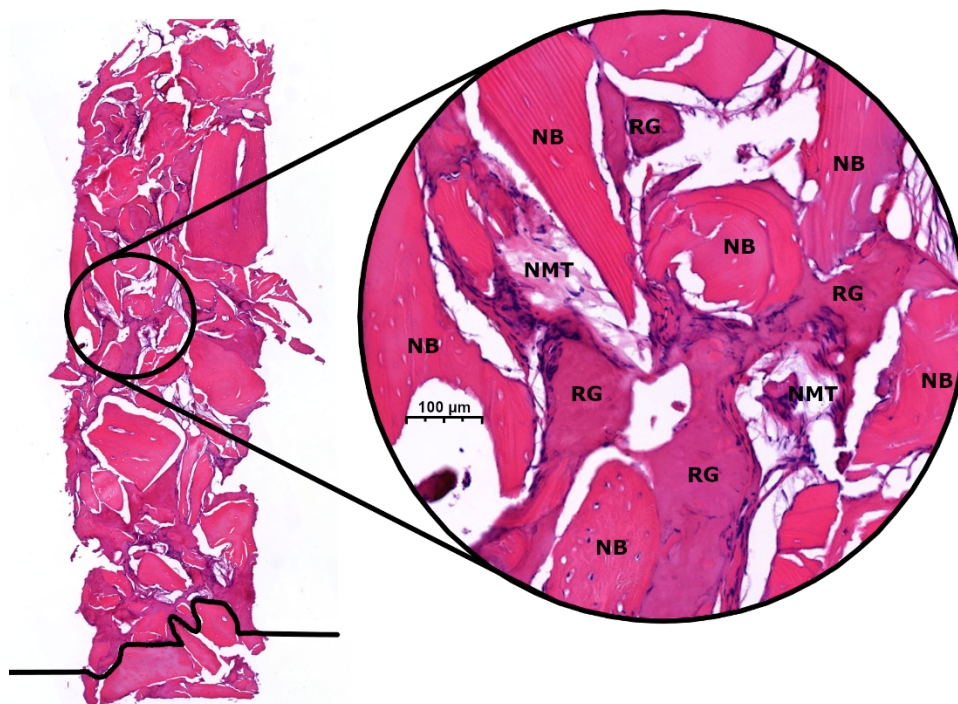
	vizsgálati csoport	N	átlag	szórás	P érték
BV/TV	natív csont - teszt	17	18,5008	10,1497	0,851 #
	augmentált csont - teszt	17	19,1761	8,2003	
	natív csont - kontroll	17	20,4003	10,5609	
	augmentált csont - kontroll	17	21,2211	10,0378	
BS/BV	natív csont - teszt	17	0,0215	0,0056	0,000 #
	augmentált csont - teszt	17	0,0297	0,0057	
	natív csont - kontroll	17	0,0213	0,0063	
	augmentált csont - kontroll	17	0,0270	0,0061	
BS/TV	natív csont - teszt	17	0,0038	0,0021	0,023 ##
	augmentált csont - teszt	17	0,0056	0,0022	
	natív csont - kontroll	17	0,0039	0,0016	
	augmentált csont - kontroll	17	0,0055	0,0024	
Tb.Th	natív csont - teszt	17	218,0640	52,7430	0,017 ##
	augmentált csont - teszt	17	177,0196	28,4101	
	natív csont - kontroll	17	220,2552	58,7725	
	augmentált csont - kontroll	17	184,4137	45,6001	
Tb.Sp	natív csont - teszt	17	627,6184	238,2173	0,615 #
	augmentált csont - teszt	17	569,7924	269,8554	
	natív csont - kontroll	17	542,3623	234,8811	
	augmentált csont - kontroll	17	519,8590	242,8923	
Tb.Pf	natív csont - teszt	17	0,0043	0,0045	0,072 ##
	augmentált csont - teszt	17	0,0078	0,0066	
	natív csont - kontroll	17	0,0054	0,0046	
	augmentált csont - kontroll	17	0,0068	0,0050	
Po(tot)	natív csont - teszt	17	81,4992	10,1497	0,851 #
	augmentált csont - teszt	17	80,8239	8,2003	
	natív csont - kontroll	17	79,5997	10,5609	
	augmentált csont - kontroll	17	78,7789	10,0378	
Po(op)	natív csont - teszt	17	81,4899	10,1554	0,851 #
	augmentált csont - teszt	17	80,8136	8,2076	
	natív csont - kontroll	17	79,5864	10,5724	
	augmentált csont - kontroll	17	78,7685	10,0459	
Conn	natív csont - teszt	17	1040,3500	2104,7550	0,000 ##
	augmentált csont - teszt	17	2197,2400	1911,5760	
	natív csont - kontroll	17	603,6500	1045,0600	
	augmentált csont - kontroll	17	1988,9400	2158,4780	

5.2.3. A szövettani és hisztomorfometriai vizsgálat eredményei

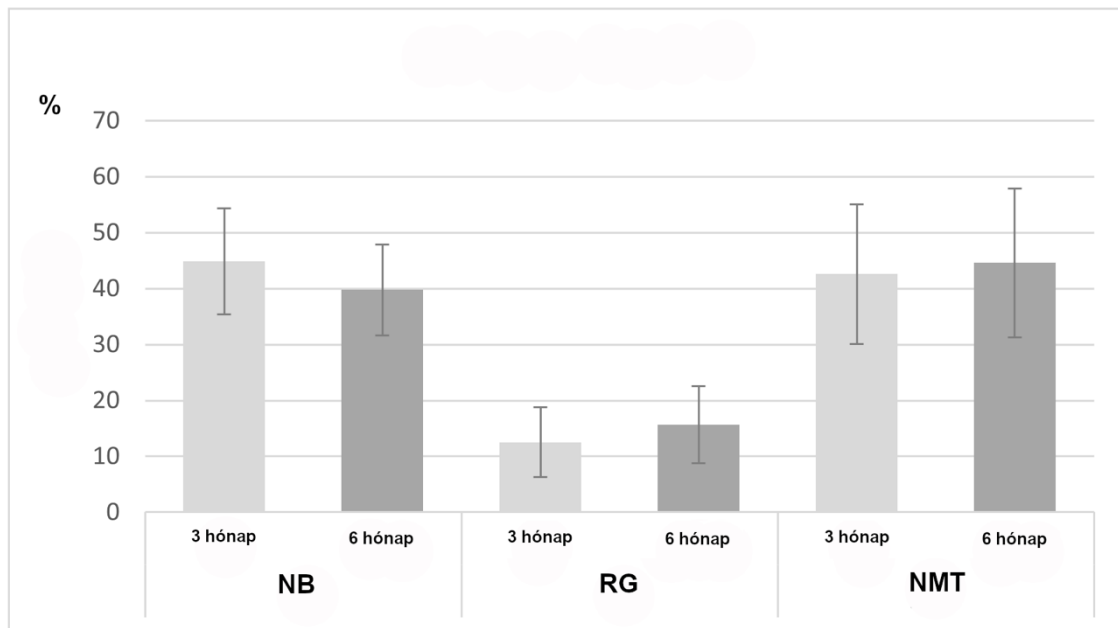
Összesen 34 csontbiopsziás minta hisztológiai vizsgálatát tudtuk elvégezni, melyből 17-17 tartozott a teszt, illetve a kontroll csoportba.

A szövettani értékelések alapján a csontpótló területeken a csontpótló szemcsék fokozatos átépülése és felszívódása ment végbe. A vizsgált területeken a remodelling idegen test reakció és gyulladásra utaló folyamatoktól mentesen zajlott. Az allograft visszamaradt szemcséit újonnan képződött csont és velőűrök határolták (13. ábra).

A metszetek hisztomorfometriai értékelése során az NB százalékos aránya $44,89 \pm 9,49\%$ volt a teszt, és $39,75 \pm 8,15\%$ a kontroll csoport esetén. A teszt csoport esetén az RG értékei $12,52 \pm 6,25\%$ -t, az NMT értékei $42,59 \pm 12,48\%$ -t mutattak. A kontroll csoport mintáiban az RG $15,67 \pm 6,92\%$ -ban, az NMT $44,58 \pm 13,35\%$ -ban volt jelen. A teszt és kontroll csoport hisztomorfometriai eredményeinek összehasonlítása során egyik vizsgálati paraméter esetén sem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni (14. ábra).



13. ábra: Reprezentatív szövettani minta hematoxin-eozin festéssel. A csontbiopsziás minta a teszt csoportból származik (3 hónap gyógyulás). A fekete vonal a natív csontszintet jelzi, melyet kizártunk az elemzésből. Rövidítések: újonnan képződött csont (NB), csontpótló szemcse (RG), nem mineralizált szövet (NMT) (192).



14. ábra: A teszt (3 hónap) és kontroll (6 hónap) csoportból származó csontbiopsziás minták hisztomorfometriai eredményeinek (átlag±szórás) grafikus ábrázolása. Rövidítések: újonnan képződött csont (NB), csontpótló szemcse (RG), nem mineralizált szövet (NMT) (192).

6. Megbeszélés

Az arcüregemelés a szájsebészetben az egyik leggyakrabban alkalmazott regeneratív műtéti eljárás, melyet kezdetekben kizárólag autológ csont átültetésével végeztek.

Az Academy of Osseointegration szervezésében összehívott 1996-os konszenzus konferencián az arcüregemelést gyakorlatban jól bevált, kiszámítható implantológiai rehabilitációs eljárásként fogadták el (276).

A fogászati implantológia fejlődését az elmúlt évek során a megbízható, kevésbé invazív, rövidebb gyógyulási időket biztosító eljárások keresése jellemezte. A különféle bioanyagok alkalmazásával elért sikerek ellenére, a szerzők többsége még mindig az autológ csontátültetést tekinti csontpótlás szempontjából az etalonnak annak ellenére, hogy önálló alkalmazása az évek során fokozatosan visszaszorulóban van.

Számos új típusú csontpótló anyag esetén nem áll rendelkezésre arcüreg-augmentáció tekintetében randomizált klinikai vizsgálat, melyben az adott csontpótló anyagot autológ csonttal hasonlították össze.

Ezen direkt összehasonlítások hiányában több esetben is csak szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek eredményeire támaszkodhatunk.

6.1. Külső arcüregemelésre használt csontpótló anyagok értékelése szisztematikus irodalomkutatás és metaanalízis alapján

Egy 2016-os közleményben szisztematikus áttekintés során 136 komparatív és nem komparatív klinikai vizsgálat hisztomorfometriai adatait foglalták össze, melyekben külső arcüreg-augmentációt végeztek (207). A beválogatott és az értékelésbe összevont közlemények az alkalmazott csontbiopsziás mintavételi protokollokban (crestalis illetve lateralis mintavétel), illetve az implantátum beültetési protokollokban (azonnali illetve késleltetett beültetés) is különböztek. Az összegyűjtött hisztomorfometriai adatok alapján az alábbi következtetéseket vonták le: (a) Az autológ csont használata mellett a legmagasabb az NB és a legalacsonyabb az RG százalékos aránya egyéb csontpótló anyagokhoz viszonyítva. (b) A különféle bioanyagok használata (allograftok, alloplastok, xenograftok) nem eredményez szignifikáns különbséget az NB mennyiségében egyik gyógyulási időszak esetén sem. (c) Az alkalmazott gyógyulási idő szignifikáns hatással

van a képződött NB százalékos arányára, 4,5 hónapnál kevesebb gyógyulási idő esetén alacsonyabb NB mennyiségre lehet számítani. (d) Autológ csont és különféle bioanyagok együttes alkalmazásának nincs szignifikáns hatása az NB képződésre ugyanazon bioanyag alkalmazásához képest.

Egy másik narratív áttekintésben 18 korábbi közlemény adatait összegezték arcüreg-augmentációt követő hisztomorfometriai eredmények tekintetében, és az előzőektől részben eltérő következtetéseket vontak le (208): (a) Az autológ csont rendelkezik a legjobb regeneratív potenciállal. (b) Autológ csonttal együtt alkalmazott bioanyagok esetén magasabb NB-t és jobb graft-osseointegrációt tapasztaltak. (c) A vérlemezke készítmények együttes alkalmazása bioanyagokkal javítja a csontképződést és a terület vaszkularizációját. A megállapítások evidenciájának értékelésénél fontos megjegyezni, hogy a beválogatott vizsgálatok heterogenitására tekintettel kvantitatív értékelést nem végeztek, illetve a csontmintavételi (crestalis illetve lateralis mintavétel) és alkalmazott gyógyulási protokollok eltéréseiből adódó esetleges különbségeket sem oldották fel.

Egy 2020-ban publikált frekvencionista megközelítéssel végzett NMA adatai alapján az autológ csont alkalmazása a legelőnyösebb választás 6 hónapnál rövidebb gyógyulási idők esetén, míg hosszabb gyógyulási idők alkalmazása mellett a bioanyagok többsége az autológ csonttal egyező hisztomorfometriai eredményeket mutat (277). Továbbá megállapították, hogy az autológ csont, illetve sejtkoncentrátumok együttes alkalmazása valamennyi bioanyag esetén növelheti az augmentált területen az NB mennyiségét. A fő különbségek a korábban megjelent és az általunk végzett NMA-k között: (a) Al-Morassi és mtsai analízisükben 11 alcsoportot alkalmaztak, és különböző bioanyagokat általánosan használt kategóriákba (xenograft, alloplast, stb.) vontak össze, amelyek az általunk végzett NMA-ban külön alcsoportokban szerepeltek. (b) A korábbi NMA-ba lateralis csontbiopszia vételi protokollokat alkalmazó randomizált klinikai vizsgálatok adatait is bevonták, melyeket saját vizsgálatunk szigorúbb beválogatási protokollja alapján kizártunk.

A szisztematikus áttekintő közleményekben alkalmazott eltérő beválogatási protokollok eltérő adatbázisokat eredményeznek, ami alapvető oka lehet az eltérő következtetések megfogalmazásának. Az eredményeket befolyásoló, potenciális torzító tényezőket csökkentése céljából az általunk végzett NMA esetén szigorú beválogatási kritériumokat alkalmaztunk. Kizárólag olyan randomizált klinikai vizsgálatok hisztomorfometriai

adatait használtuk fel, melyek az augmentációhoz képest késleltetett implantátum beültetési protokollokat alkalmaztak, és a hisztomorfometriai elemzéshez szükséges csontbiopsziás mintákat az implantátumágy kialakítása során crestalis irányból vették. Eltérő következtetéseket eredményezhetnek az elemzéseknél alkalmazott bioanyag és gyógyulási idő alapú csoportosítások különbözőségei, mivel a csoportosításból adódó összevonások csökkentik a szenzitivitást és elfedhetik az egyes bioanyagok hisztomorfometriai eredményei közötti különbségeket.

Az általunk végzett szisztematikus áttekintés során a külső arcüregemelésnél alkalmazott graftanyagok heterogenitásának jobb reprezentálása céljából 42 alcsoportot hoztunk létre, valamint a vizsgálati eredmények adatait az alkalmazott gyógyulási idők alapján 3 alcsoport szerint rendszereztük. Ez a koncepció több alcsoport esetén is alacsony elemszámokat eredményezett, illetve a rövid (2-5 hónap) és hosszú (több, mint 8 hónap) gyógyulási protokollokat alkalmazó vizsgálatok esetén nem tette lehetővé NMA elvégzését. A kvantitatív elemzést a normál gyógyulási protokollt (5-8 hónap) alkalmazó vizsgálatok adatai alapján tudtuk elvégezni, ahol összesen 28 különböző graftanyag egymáshoz képesti relatív teljesítményét értékeltük az augmentált területek NB% tekintetében.

6.2. Az NMA eredményeinek értékelése

Az általunk végzett NMA eredményeinek értékeléséhez fontos az eredményeket feltehetően befolyásoló, korlátozó tényezők ismerete.

A szisztematikus áttekintő vizsgálatok általános limitációja a felhasznált adatbázis, ami vizsgálatszintű, tehát feldolgozott és nem betegszintű adatokat tartalmaz. Az alábbi tényezők mindegyike befolyásolhatta az NMA-ba beválogatott randomizált klinikai vizsgálatok hisztomorfometriai eredményeit: (a) Hisztomorfometriai hasonlóságok az NB és RG között autológ csontátültetés esetén. (b) A külső arcüregemeléshez szükséges lateralis osteotomia kialakításának technikája (sebészi fűrő, piezoelektromos sebészi hegyek, csontkaparó alkalmazása). (c) A lateralis csontfal felhasználásának módja (eltávolítás, beemelés az arcüreg nyálkahártyájával együtt, visszahelyezés eredeti pozícióba). (d) Felszívódó membránok használata az osteotómiás nyílás fedésére vagy a

Schneider-membrán védelmére. (e) Az arcüreg formája és az alveolaris gerinc térfogata (53, 278).

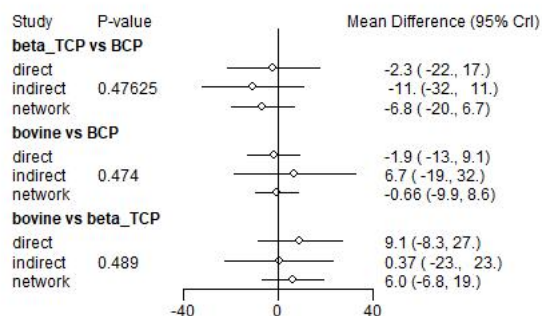
Általánosságban elmondható, hogy a randomizált klinikai vizsgálatok, illetve a randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit feldolgozó szisztematikus áttekintő vizsgálatok alapján magas színvonalú evidenciák megállapítása lehetséges. A bizonyítékok értékelését a Cochrane kézikönyv GRADE módszertana szerint öt különböző kritérium alapján kell elvégezni, és indokolt esetben a vizsgálat evidencia szintjét ezek alapján csökkenteni (279). Az NMA eredményeinek értékelésére és az abból levonható következtetések evidencia szintjeinek megítéléséhez mi is ez alapján jártunk el.

I. Limitációk a beválogatott vizsgálatok esetén (torzítás kockázatának értékelése)

Az NMA-ban szereplő 34 közleményből ötöt értékeltünk alacsony rizikójúnak. Húsz közlemény esetében kérdéses, kilenc esetében pedig magas volt a torzító hatások rizikója. Általánosságban elmondható, hogy a torzítás kockázatának megítélésénél a korábbi szisztematikus vizsgálatokhoz képest szigorúbban jártunk el.

II. Az eredmények inkonzisztenciája

A hálózati metaanalízis konzisztenciáját csomópont-felbontási elemzés során teszteltük. Nem tudtunk statisztikai különbséget kimutatni a közvetlen, a közvetett vagy hálózati (vegyes) összehasonlítások eredményei között (β -TCP – BCP: $p = 0,48$; bovine – BCP: $p = 0,47$; bovine – β -TCP: $p = 0,49$), a beválogatott vizsgálatok alapján létrehozott hálózati modell konzisztensnek bizonyult. (15. ábra)



15. ábra: A csomópont-felbontási elemzés eredményei nem mutattak különbséget (*P* érték) a közvetlen és a közvetett becslések között. Rövidítések: szarvasmarha eredetű xenograft (bovine), bifázikus kalcium-foszfát (BCP), béta-trikalcium-foszfát (β -TCP), átlagkülönbség (mean difference), 95%-os “hihetőségi intervallum” (95% CrI) (210).

III. Az evidencia közvetettsége

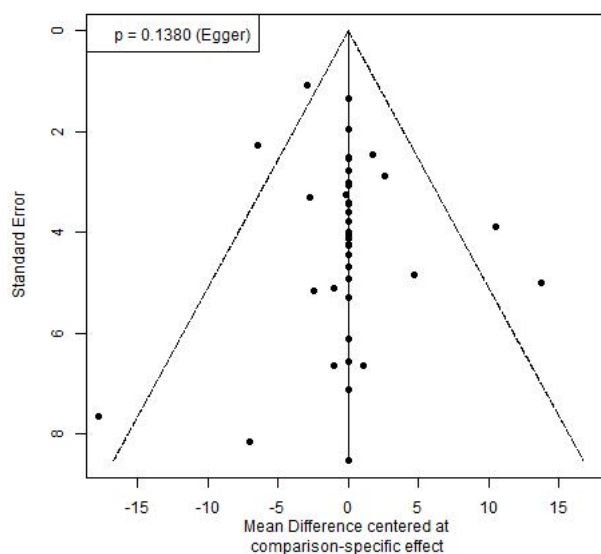
A hálózat geometriája alapján az NMA eredményei a legtöbb csontpótló anyag esetén közvetett összehasonlításon alapulnak. A vizsgálati populáció, a beavatkozások (alap műtéti technika, a csontbiopsziás mintavételi protokollok) és az eredmények mérése az összes beválogatott vizsgálat esetén megegyezett. Mindazonáltal az egyes vizsgálatokban a betegek beválasztási kritériumai kissé eltérnek egymástól. A műtéti helyek anatómiai adottságai (maradék gerincmagasság, arcüregek szélessége) befolyásolhatják a hisztomorfometriai eredményeket. Ezekről a potenciális torzító tényezőkről számos vizsgálat esetén hiányos információk álltak rendelkezésre, így kiküszöbölésükre nem volt lehetőség, és az eredmények intranzitivitásának kockázatát jelentik.

IV. Pontatlanság

Az optimális információméret (OIM) meghatározásához Nizam és mtsai 2018-as mintaszám becslését vettük alapul, mely vizsgálati csoportonként minimálisan 11 külső arcüregemelés határozott meg (231). Az általunk az NMA-ban használt alcsoportok közül 12 nem érte el az OIM-t.

V. Publikációs torzítás

A publikációs torzítás kiszűrésére tölcsergrafikonok (funnel-plots) vizsgálatát végeztük, melyhez Egger-tesztet alkalmaztunk. A teszt nem igazolta ($p = 0,138$) publikációs torzítások jelenlétét a vizsgálati anyagban. (16.ábra)



16. ábra: Publikációs torzítások szűrése tölcsergrafikon (funnel-plots) és Egger-teszt alkalmazásával (210).

Az általunk végzett NMA esetén az evidencia szintek csökkentését az alábbi okok miatt kell megtenni: (i) Pontatlanság (a mintaszáma nem érte el az OIM-t). (ii) Közvetettség (az információk hiánya a potenciális torzító tényezőkről az eredmények intranzitivitásnak kockázatát okozza). (iii) Limitációk értékelése a beválogatott vizsgálatok esetén (torzítás kockázatának értékelése). Ezek alapján az NMA-ból levonható következtetések evidencia szintjét az összes összehasonlítás tekintetében alacsonyra csökkentettük, míg azokból az összehasonlításokból levont következtetések, melyekben az OIM nem teljesült, nagyon alacsony evidencia szintet képviselnek.

Figyelembe véve az általunk végzett NMA korlátait, több bioanyag alkalmazása is hasonló potenciált mutatott az NB képződés tekintetében külső arcüregemelés után. A biológiai anyagok kombinációja autológ csonttal vagy sejtkoncentrátumokkal megfelelő

alternatíva lehet az autológ csontátültetés kiváltására, hogy 5–8 hónapos gyógyulási idő elteltével magas NB szintet érjünk el az augmentált területen. Ebből a szempontból az autológ csontátültetésre arany sztenderdként hivatkozni nem tűnik megalapozottnak, de a csontpótló anyagok kiválasztásánál számos más aspektust is figyelembe kell venni.

Az autológ csontgraft egyszerre rendelkezik osteoinduktív, osteokonduktív és osteogen képességekkel, amik alapján ideális csontpótló anyagnak tekinthető különösen rövidebb gyógyulási idők alkalmazása mellett. Autológ csont átültetése esetén az augmentációs műtét tervezésénél számolnunk kell a különböző donorterületekről származó graftok eltérő osteogen és resorptiós tulajdonságaival, illetve a donorhely morbiditásával (25, 58, 59). Ha az eredetivel megegyező szövetszerkezet létrehozása a cél, akkor továbbra is az autológ csont használata tűnik a legjobb megoldásnak. E tekintetben a humán szérum albumin bevonatú allograft alkalmazása az eddigi vizsgálatok alapján egy ígéretes alternatíva lehet. Kivovics és mtsai 6 hónappal külső arcüregemelés után vett biopsziás mintáik hisztomorfometriai és mikromorfometriai értékelése alapján minimális visszamaradt csontpótló anyagról és több esetben teljes remodellingről számoltak be (108). A hálózati metaanalízisek eredményei alapján feltételeztük, hogy autológ sejtkoncentrátumok, így PRF hozzáadása a módosított allografthoz fokozhatja az NB képződés potenciálját, gyorsíthatja a remodelling folyamatát, ezáltal rövidebb gyógyulási protokollok alkalmazását teheti lehetővé.

6.3. Humán szérum albumin bevonatú allograft és A-PRF együttes alkalmazása külső arcüregemelés esetén

Arcüregemelést követően a csontpótló anyagok átépüléséhez szükséges időt az alkalmazott graftanyagok alapvető tulajdonságai határozzák meg (277). Több tanulmány is foglalkozott az implantátumok beültetéséhez optimális gyógyulási idő meghatározásával, így külső arcüregemelést követően korai implantátum beültetési protokollok vizsgálatával (248, 250, 280). Tatullo és mtsai bovine xenograft és PRF együttes alkalmazását vizsgálták külső arcüreg-augmentáció esetén. Eredményeik alapján a 3 hónappal a külső arcüregemelést követően behelyezett implantátumoknál megfelelő primer stabilitás érhető el (280). Butz és mtsai 2 hónappal külső arcüreg-

augmentáció után végezték az implantátumok beültetését és csontbiopsziás minta vételét. Vizsgálatukban az arcüregemeléshez szintetikus peptiddel kevert szarvasmarha eredetű xenograftot használtak (250). Mindkét vizsgálatban hasonló NB%-at figyeltek meg az adott csontpótló anyagnál korai és normál gyógyulási protokollok alkalmazása esetén.

A különböző allograft feldolgozási technikákkal a csont eredeti mikrostruktúrája illetve a hidroxí-apatit tartalom jelentős része megőrizhető, de az immunogenitás csökkentése céljából végzett tisztítási folyamatok során a sejttartalom megsemmisül, és az osteoinduktív fehérjék jelentős része is elvesz, ami lassabb átépülési képességekhez és fokozott graftfelszívódáshoz vezet (281). Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az albumin fiziológiás körülmények között jelen van a natív csontban, szerepet játszik a csont gyógyulási folyamataiban, illetve az is ismert, hogy vízdékony fehérjeként az allograftok tisztítási folyamatai során kimosódik a csontpótló anyagból (101). Az osteoinduktív tulajdonságok és a remodelling képességek javítása gyorsabb és tökéletesebb graftintegrációhoz vezethet, ami in vitro és in vivo vizsgálatok alapján a fagyasztva szárított csont allograftok humán szérum albuminnal történő impregnálásával biztosítható (104, 105, 282). A BoneAlbumin-ként kereskedelmi forgalomba került humán szérum albumin bevonatú allograftok orthopediai és szájsebészeti alkalmazására pár éve van lehetőség. A korai publikációk eredményei több indikációban is sikeres felhasználásról, tökéletesebb graft átépülésről számoltak be (107-109).

A PRF együttes alkalmazása csontpótló anyagokkal azok osteoinduktív képességeinek javítását szolgálja azáltal, hogy autológ növekedési faktorokat tartalmaz és bocsát ki a környező szövetekbe, ami elősegítheti a graft átépülését (248, 283, 284). Az alacsony sebességű centrifugálási protokoll eredményeként kapott A-PRF esetén magasabb a fibrin mátrixba ágyazott növekedési faktorok teljes mennyisége, és 14 napig kimutatható azok fokozatos felszabadulása, ami előnyös lehet csontpótló műtétek során (83, 285).

Prospektív klinikai vizsgálatunkban a BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazását vizsgáltuk arcüreg-augmentáció során 3 és 6 hónapos gyógyulási idők esetén. Vizsgálatunk során a csontpótolt területekről származó csontbiopsziás minták mikromorfometriai és hisztomorfometriai értékelését végeztük, illetve a csontpótolt

területre beültetett implantátumok primer és secunder stabilitási értékeit RFA készülékkel mértük.

A csontbiopsziás minták natív és augmentált térfogatainak mikromorfometriai összehasonlítását végeztük mindkét gyógyulási csoportban. Az általunk vizsgált 9 mikromorfometria paraméter egyike sem mutatott különbséget a két vizsgálati csoport között a natív csont, illetve augmentált mintarészletek esetén. A teszt és kontroll csoport csontpótolt területei hasonló mikroszerkezettel rendelkeztek. A BoneAlbuminnal és A-PRF-fel augmentált csont fokozatos felszívódást mutató residualis graftszemcsékből állt, melyeket vékony, lamellaris és hengeres NB trabekulák vettek körül kiterjedt velőűrök jelenléte mellett.

A csontpótló szemcsék fokozatos felszívódása és átalakulása saját csonttá a csontfelület növekedésével jár. A BS/BV és BS/TV értékek szignifikánsan magasabbak voltak a csontpótolt területek esetén, valószínűleg a csontpótló szemcsék kiterjedt átépülési folyamatai miatt.

A Tb.Th szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott a csontpótolt területeken, ami arra utalhat, hogy hosszabb gyógyulási idő szükséges ahhoz, hogy az augmentált terület átalakulása elérje az újonnan képződött csonttrabekulák vastagsága esetén is a natív csont értékeit.

A csontpótolt mintarészek szignifikánsan magasabb Conn értéke azt sugallja, hogy többszörösen érintkező, tömörített, nem teljesen átalakult csontpótló szemcsék maradtak vissza a vizsgálati területen.

A BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot) és Po(op) paraméterek esetében hasonló értékeket figyeltünk meg a natív és augmentált csont között. Az eredményeket egy korábbi μ CT vizsgálat adataival összevetve feltételezhetjük, hogy az A-PRF hozzáadása a BoneAlbuminhoz facilitálhatta a graft átépülését (108).

A hisztomorfometriai vizsgálat eredményei konzisztensek voltak a mikromorfometriai adatainkkal.

A hisztomorfometriai elemzés mindkét vizsgálati csoportban hasonló NB, RG és NMT értékeket mutatott. Az NB magas százalékos aránya ($44,89 \pm 9,49\%$ és $39,75 \pm 8,15\%$; $p = 0,100$, a teszt- és kontrollcsoportok esetében) lehetővé tette implantátumok sikeres

beültetését a csontpótolt területekre 3 hónappal az arcüregemelést követően (286). Az irodalmi adatokhoz képest alacsony RG százalékos aránya ($12,52 \pm 6,25\%$ 3 hónap után és $15,67 \pm 6,92\%$ 6 hónap után) az allograft gyorsabb átépülésére utal, és az A-PRF alkalmazásának egyik lehetséges hatása lehet. Irodalmi adatok alapján a BoneAlbumin teljes átépülése 6-12 hónapot igényelhet (108, 109).

Korábbi irodalmi adatok alapján a mérsékelten érdesített felületű fogászati implantátumok esetén korai terhelési protokollok (4–12 hét gyógyulás az implantátum elhelyezése után) sikeresen alkalmazhatók a posterior maxilla területén is, bár az egyes implantátumok gyógyulási idejét több tényező is befolyásolhatja (287). Klinikai szempontból az implantátumok stabilitásának a gyógyulási folyamat különböző szakaszaiban való mérése fontos információt szolgáltat, hogy a külső arcüregemelés után az implantátumok behelyezésének és terhelésének optimális idejét meghatározhassuk. Az Osstell készülékkel mért ISQ értékek információt nyújtanak az implantátum stabilitásáról, de a mérést több tényező is, többek között a csont és implantátum érintkezési felülete, az osseointegráció és a csont minősége is befolyásolhatja (204, 206, 288, 289).

Vizsgálatunkban az ISQ értékek nem mutattak szignifikáns eltérést a két csoport között közvetlenül az implantátumok beültetése után, valamint az implantátumok behelyezését követő 10. és 12. héten. Statisztikailag magasabb ISQ értékeket mértünk a kontroll csoportban a 6. és 8. héten. Ezek a különbségek feltehetően az NB fizikai paramétereinek tulajdoníthatók, ami magyarázhatja a hosszabb gyógyulási idővel járó magasabb értékeket (206, 290). Az ISQ értékek csökkenése a teszt csoportban a 6. héten a csont átalakulási, gyógyulási folyamataival magyarázható, amelyek a beültetés során elért primer stabilitás csökkenését okozták. A következő hetekben megfigyelhető emelkedő ISQ értékek az osseointegráció során elért secunder stabilitásra vezethetők vissza (291, 292). A kontroll csoportban elvesztett és ezért a statisztikában nem szereplő két implantátum mérésének hiánya lehet az oka annak, hogy az ISQ értékek hasonló csökkenését nem figyeltük meg a 6 hónapos gyógyulási csoportban. Nyolc héttel az implantátumok behelyezése után mindkét csoport átlagértéke meghaladta a ISQ 70-es értéket, mely klinikai ajánlások alapján megfelelő stabilitást jelent a protetikai munkafolyamatok megkezdéséhez (290).

7. Következtetések

7.1. Következtetések a metaanalízis eredményei alapján

- I. Az NMA eredményei arra engednek következtetni, hogy külső arcüregemelést követően 5-8 hónapos gyógyulási idők alkalmazása mellett a bioanyagok használata nem eredményez statisztikailag szignifikáns különbséget az NB mennyiségében az autológ csont alkalmazásához viszonyítva.
- II. Ha az augmentációs műtét célja a műtési területen az újonnan képződött csont minél nagyobb aránya, akkor az autológ csontátültetés előnye nem igazolható más csontpótló anyagokhoz képest arcüregemelést követő 5–8 hónapos gyógyulási idők alkalmazása esetén.
- III. A különböző bioanyagok autológ csonttal vagy autológ sejtkoncentrátumokkal (BMC, PRP, PRF, stb.) való együttes alkalmazása esetén arcüreg-augmentáció céljából, a műtési területen képződő új csont mennyisége meghaladhatja az autológ csontátültetéssel elérhető értékeket 5-8 hónapos gyógyulási idők mellett.
- IV. Rövidebb gyógyulási protokollok alkalmazásánál az autológ csont gyorsabb remodellációs képessége továbbra is előnyös lehet. Ezzel szemben a csontpótló anyagok használatával jelentősen csökkenthető az arcüreg-augmentációhoz szükséges autológ csont mennyisége, ami kevésbé invazív műtési beavatkozást és rövidebb műtési időt eredményez.
- V. Az NMA evidencia szintjét több tényezőre tekintettel is csökkentettük, így a közvetett összehasonlítások alapján levont következtetéseink igazolásához szükség lehet további randomizált klinikai vizsgálatokra, melyeket megfelelő hatásméret (OIM) és egységes ellátási protokoll jellemez.
- VI. 5 hónapnál rövidebb gyógyulási időszak esetén a rendelkezésre álló randomizált vizsgálatok alacsony száma nem tette lehetővé hálózati metaanalízis kivitelezését, ami a jövőbeni kutatások potenciális területe lehet.

7.2. Következtetések a klinikai vizsgálat és a rezonancia frekvencia analízis (RFA) eredményei alapján

- I. A BoneAlbumin és A-PRF kompozit graft külső arcüregemelés esetén biztonságosan használható csontpótló anyag. A műtéteket követően ödémán kívül egyéb postoperatív komplikációt nem regisztráltunk, a páciensek értékelése alapján a műtéti megterhelés nem volt jelentős.
- II. Az augmentált területeken képződő csont minősége megfelelő fogászati implantátumok beültetésére 3 hónapos gyógyulási idő mellett is.
- III. A beültetett 53 fogászati implantátum közül, a gyógyulási folyamat során elvesztett 2 implantátumot leszámítva, mindegyik klinikailag sikeresnek tekinthető, ami 96,2%-os túlélést jelent átlagosan 1,5 évvel a protetikai ellátásuk után.
- IV. Mindkét gyógyulási csoportokban 8 héttel az implantátumok behelyezése után az ISQ értékek elérték a 70-et, ami megfelelő osseointegrációjukat jelzi. Az általunk alkalmazott kétlépcsős műtéti ellátás mellett ideális esetben 5 hónap gyógyulási idő elegendő lehet a külső arcüregemelés és az implantátumok terhelése között.

7.3. Következtetések a mikromorfometriai vizsgálataink (mikroCT) eredményei alapján

- I. A BoneAlbuminnal és A-PRF-fel augmentált csont mikroszerkezetét a fokozatos felszívódást mutató residuális graftszemcsék körül elhelyezkedő vékony, lamellaris és hengeres NB trabekulák hálózata és kiterjedt velőűrök jelenléte jellemzi 3 és 6 hónap elteltével az arcüregemelést követően.
- II. A BoneAlbumin és A-PRF kompozit graftot a gyógyulás első 3 hónapjában nagymértékű átépülés jellemzi, mely ezt követően lelassul. A 3 és 6 hónapos gyógyulási időt követően vett augmentált csontminták mikromorfometriai paramétereit összehasonlítva nem tudtunk a két csoport között különbséget kimutatni.

- III. 6 hónapnál hosszabb gyógyulási időre lehet szükség, hogy a csontpótolt területeken az újonnan képződött csonttrabekulák vastagsága (Tb.Th) elérje a natív csont értékeit.
- IV. A BS/BV, BS/TV és Conn paraméterek magasabb értékei az augmentált csoportokban a műtéti területen visszamaradt csontpótló szemcsék jelenlétéhez köthetők.
- V. A BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot) és Po(op) mikromorfometriai paraméterek esetén nem mutatható ki különbség a BoneAlbumin és A-PRF kompozit grafftal augmentált illetve natív csontterületek között.

7.4. Következtetések a szövettani és hisztomorfometriai vizsgálataink eredményei alapján

- I. A szövettani értékelések alapján a BoneAlbumin és A-PRF kompozit grafftal csontpótolt területeken a csontpótló szemcsék fokozatos átépülése és felszívódása figyelhető meg, mely idegentest reakció és gyulladásra utaló folyamatoktól mentesen zajlik. Az allograft visszamaradt szemcséit újonnan képződött csont és velőűrök határolják.
- II. A metszetek hisztomorfometriai értékelése alapján az augmentált területeken jelentős új csont képződés figyelhető meg mind 3 hónapos ($44,89 \pm 9,49\%$), mind 6 hónapos ($39,75 \pm 8,15\%$) gyógyulási időket követően.
- III. A teszt és kontroll csoport hisztomorfometriai eredményeinek összehasonlítása egyik vizsgálati paraméter esetén sem mutatott szignifikáns különbséget, ami alapján arra következtethetünk, hogy a kompozit graft átépülésének jelentős része a gyógyulási szakasz első 3 hónapja során végbemegy.

7.5. Új eredmények

- I. Elsőként vizsgáltuk és rangsoroltuk Bayes-féle hálózati metaanalízis alkalmazásával a külső arcüregemelés során használt, összesen 28 alcsoportba sorolt csontpótló anyag új csont képződést elősegítő potenciálját 5-8 hónap gyógyulási időt követően. A statisztikai modell segítségével számos olyan graftanyagot azonosítottunk, melyek alkalmazása előnyösebb lehet az augmentált területen képződő csont mennyisége tekintetében, mint az autológ csontátültetés.
- II. Mikromorfometriai és hisztomorfometriai méréseink igazolják, hogy külső arcüreg-augmentációt követően a humán szérum albumin bevonatú allograft és A-PRF kompozit graft nagymértékű átépülése a gyógyulás korai szakaszában, az első 3 hónap során megy végbe.
- III. A BoneAlbumin és A-PRF együttes alkalmazásával a külső arcüregemelés és a fogászati implantátumok beültetése közötti gyógyulási időszak 3 hónapra csökkenthető.
- IV. A BoneAlbuminnal és A-PRF-fel végzett sinus augmentációt követően a csontpótolt területre beültetett, mérsékelten érdesített felületű implantátumok transgingivalis gyógyulás mellett a beültetésük után 8 héttel elérik a 70-es ISQ értéket, protetikai felhasználásuk megkezdhető.
- V. A prospektív klinikai vizsgálathoz saját tervezésű, 2,0 mm belső, 2,7 mm külső átmérőjű moduláris csonttrepánt használtunk, mely a kereskedelmi forgalomban kapható trepánokhoz képest könnyebben illeszthető az implantációs fűrésorba, és a kinyomószerkezetének köszönhetően a csontbiopsziás minták egy darabban, sérülésmentesen távolíthatók el a trepánból.

8. Összefoglalás

Dolgozatomban a külső arcüregemelés során használt csontpótló anyagok kvantitatív értékelését végeztem az augmentált területen újonnan képződött csont (NB) értékei tekintetében, illetve egy prospektív klinikai vizsgálatunk eredményeiről számoltam be hasonló indikációban. 28 különböző típusú csontpótló anyag relatív teljesítményét NB tekintetében randomizált klinikai vizsgálatok hisztomorfometriai adatait felhasználva, hálózati metaanalízis során határoztuk meg, melyhez a témában először Bayes-féle megközelítést alkalmaztunk. Az NMA eredményei alapján külső arcüregemelést követően 5-8 hónappal a bioanyagok használata nem eredményez szignifikáns különbséget az NB mennyiségében az autológ csont alkalmazásához viszonyítva. Randomizált klinikai vizsgálatunkban sikeresen alkalmaztuk a BoneAlbumin és A-PRF kompozit graftot külső arcüregemelés esetén 3 és 6 hónapos gyógyulási idők mellett. A csontpótló területek hisztomorfometriai és mikromorfometriai vizsgálatához a behelyezett implantátumok helyéről csontbiopsziás mintákat gyűjtöttünk, az implantátumok stabilitását RFA készülékkel a 0., 6., 8., 10., 12. héten mértük. Az ISQ értékek a 0., 10. és 12. héten nem különböztek a két gyógyulási csoportban, a 8. héten mindkét csoport elérte a teheléshez ajánlott 70-es értéket. A csontminták mikroCT értékelése során a BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot) és Po(op) paraméterek nem mutattak különbséget az augmentált illetve natív csont között. A BS/BV, BS/TV és Conn paraméterek magasabb értékei az augmentált csoportokban visszamaradt csontpótló szemcsék jelenlétét jelzik. Az augmentált csont mindkét csoportban fokozatos felszívódást mutató residualis graftszemcsék körül elhelyezkedő vékony, lamellaris és hengeres NB trabekulák hálózatából és kiterjedt velőűrből épült fel. A szövettani értékelés során a csontpótló területeken a csontpótló szemcsék fokozatos átépülését és felszívódását figyeltük meg, mely idegentest reakció és gyulladásra utaló folyamatoktól mentesen zajlott. A csontpótló visszamaradt szemcséit NB és velőűrök határolták. A teszt és kontroll csoport hisztomorfometriai és mikromorfometriai eredményeinek összehasonlítása során egyik vizsgálati paraméter sem mutatott szignifikáns különbséget, a kompozit graft átépülésének jelentős része a gyógyulási szakasz első 3 hónapja során végbement. Eredményeink alapján a képződött csont minősége alkalmas fogászati implantátumok beültetésére 3 hónapos gyógyulási időt követően.

Summary

This thesis deals with the quantitative analysis of bone grafting materials used in maxillary sinus augmentation (MSA) from lateral approach with regard to newly formed bone (NB) values in the augmented area and discusses the results of a prospective clinical study performed by our research group in the same clinical indication. The relative NB capacity of 28 different bone grafting materials was determined by performing a network meta-analysis (NMA) of the histomorphometrical data obtained from various randomised clinical trials applying the Bayes-method, which is unique in this field. The NMA showed that application of biomaterials in MSA did not result in significant differences regarding the NB values compared to the use of autologous bone graft after a 5-8 month healing period. In our randomised clinical trial we successfully used a BoneAlbumin and A-PRF composite graft for MSA with both 3 and 6 month healing periods. During implant site preparation bone core biopsy (BCB) samples were collected from both test and control study groups for histomorphometrical and micromorphometrical analysis. Resonance frequency analysis was performed at the time of implant placement (IP) and 6, 8, 10, and 12 weeks postoperatively. The implant stability quotient (ISQ) values did not show a statistically significant difference between the test and control groups at the time of IP and 10 and 12 weeks postoperatively. 8 weeks after IP both groups reached the desired ISQ 70 value. The micro-CT analysis of the collected BCB samples showed no significant difference regarding the BV/TV, Tb.Sp, Tb.Pf, Po(tot) and Po(op) parameters of the native and augmented bone. The BS/BV, BS/TV and Conn values were higher in the augmented bone, probably due to the extensive remodeling of residual graft (RG) particles. The augmented bone in both groups consisted of progressively resorbed RG particles surrounded by thin, lamellar and cylindrical NB trabeculae with an extensive bone marrow network. Histological evaluation showed signs of gradual graft resorption and remodeling in the augmented areas, which occurred in both groups without foreign body reaction or inflammation. The RG particles were surrounded by compact NB and bone marrow. The histomorphometrical and micromorphometrical parameters did not show significant difference between the test and the control group. Remodeling of the composite graft was achieved mostly during the first 3 postoperative months. According to these findings the NB quality is suitable for implantation after a 3 month healing period.

9. Irodalomjegyzék

1. Fehér E. Az arckoponya csontjai, üregei, összeköttetései és képletei. In: Fehér E (szerk.), Maxillofacialis anatómia Vol. 2. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006: 9-24.
2. Székely A. Az orrüreg és orrmelléküregek felépítése. In: Fehér E (szerk.), Maxillofacialis anatómia Vol. 2. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006: 123-132.
3. Jensen SS, Katsuyama H. Preoperative Assessment and Planning for Sinus Floor Elevation Procedure. In: Chen S, Buser D, Wismeijer D (szerk.), ITI Treatment Guide Vol. 5. Quintessence Publishing Co, Ltd, Berlin, Germany, 2011: 11-32.
4. Watzek G, Ulm CW, Haas R. Anatomic and Physiologic Fundamentals of Sinus Floor Augmentation. In: Jensen OT (szerk.), The Sinus Bone Graft. Quintessence Publishing Co, Inc, Carol Stream, Illinois, USA, 1999: 31-47.
5. Rosano G, Taschieri S, Gaudy JF, Weinstein T, Del Fabbro M. (2011) Maxillary sinus vascular anatomy and its relation to sinus lift surgery. Clin Oral Implan Res, 22: 711-715.
6. Rosano G, Taschieri S, Gaudy JF, Del Fabbro M. (2009) Maxillary sinus vascularization: a cadaveric study. J Craniofac Surg, 20: 940-943.
7. Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. (1999) Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. Clin Oral Implan Res, 10: 34-44.
8. Valente NA. (2016) Anatomical Considerations on the Alveolar Antral Artery as Related to the Sinus Augmentation Surgical Procedure. Clin Implant Dent R, 18: 1042-1050.
9. Khojastehpour L, Dehbozorgi M, Tabrizi R, Esfandnia S. (2016) Evaluating the anatomical location of the posterior superior alveolar artery in cone beam computed tomography images. Int J Oral Max Surg, 45: 354-358.
10. Katsuyama H, Jensen SS. Treatment Options for Sinus Floor Elevation. In: Chen S, Buser D, Wismeijer D (szerk.), ITI Treatment Guide Vol. 5. Quintessence Publishing Co, Ltd., Berlin, Germany, 2011: 33-57.

11. Jensen SS. Guidelines for Choosing the Surgical Technique and Grafting Protocol for Sinus Floor Elevation. In: Chen S, Buser D, Wismeijer D (szerk.), ITI Treatment Guide Vol. 5. Quintessence Publishing Co, Ltd., Berlin, Germany, 2011: 59-62.
12. Jensen OT. Treatment Planning for Sinus Grafts. In: Jensen OT (szerk.), The Sinus Bone Graft. Quintessence Publishing Co, Inc, Carol Stream, Illinois, USA, 1999: 49-68.
13. Boyne PJ. The History of Maxillary Sinus Grafting. In: Jensen OT (szerk.), The Sinus Bone Graft. Quintessence Publishing Co, Inc, Carol Stream, Illinois, USA, 1999: 1-6.
14. Boyne PJ, James RA. (1980) Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. J Oral Surg, 38: 613-616.
15. Tatum H, Jr. (1986) Maxillary and sinus implant reconstructions. Dent Clin North Am, 30: 207-229.
16. Tatum H, Jr. (1976) Lecture presented to the Alabama Implant Congress.
17. Lundgren S, Andersson S, Gualini F, Sennerby L. (2004) Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation. Clin Implant Dent R, 6: 165-173.
18. Ellegaard B, Kølsen-Petersen J, Baelum V. (1997) Implant therapy involving maxillary sinus lift in periodontally compromised patients. Clin Oral Implan Res, 8: 305-315.
19. Monje A, Monje-Gil F, Burgueño M, Gonzalez-Garcia R, Galindo-Moreno P, Wang HL. (2016) Incidence of and Factors Associated with Sinus Membrane Perforation During Maxillary Sinus Augmentation Using the Reamer Drilling Approach: A Double-Center Case Series. Int J Periodont Rest, 36: 549-556.
20. Martos Díaz P, Naval Gías L, Sastre Pérez J, González García R, Bances del Castillo F, Mancha de la Plata M, Galindo Moreno P, Muñoz Guerra M. (2007) Sinus elevation by in situ utilization of bone scrapers: technique and results. Med Oral Patol Oral, 12: E537-541.
21. Emtiaz S, Caramês JM, Pragosa A. (2006) An alternative sinus floor elevation procedure: trephine osteotomy. Implant Dent, 15: 171-177.

22. Vercellotti T, De Paoli S, Nevins M. (2001) The piezoelectric bony window osteotomy and sinus membrane elevation: introduction of a new technique for simplification of the sinus augmentation procedure. *Int J Periodont Rest*, 21: 561-567.
23. Kim YK, Kim SG. (2012) Sinus bone grafting technique using special reamers and microelevators. *Implant Dent*, 21: 387-389.
24. Kazancioglu HO, Tek M, Ezirganli S, Mihmanli A. (2013) Comparison of a novel trephine drill with conventional rotary instruments for maxillary sinus floor elevation. *Int J Oral Max Impl*, 28: 1201-1206.
25. Danesh-Sani SA, Loomer PM, Wallace SS. (2016) A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *Brit J Oral Max Surg*, 54: 724-730.
26. Kim J, Jang H. (2019) A review of complications of maxillary sinus augmentation and available treatment methods. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 45: 220-224.
27. Barbu HM, Iancu SA, Jarjour Mirea I, Mignogna MD, Samet N, Calvo-Guirado JL. (2019) Management of Schneiderian Membrane Perforations during Sinus Augmentation Procedures: A Preliminary Comparison of Two Different Approaches. *J Clin Med*, 8.
28. Wang D, Tian J, Wang Y, Wei D, Lin Y. (2020) Clinical and radiographic outcomes of reentry lateral sinus floor elevation after a complete membrane perforation. *Clin Implant Dent R*, 22: 574-581.
29. Manor Y, Anavi Y, Gershonovitch R, Lorean A, Mijiritsky E. (2018) Complications and Management of Implants Migrated into the Maxillary Sinus. *Int J Periodont Rest*, 38: e112–e118.
30. Anavi Y, Allon DM, Avishai G, Calderon S. (2008) Complications of maxillary sinus augmentations in a selective series of patients. *Oral Surg Oral Med O*, 106: 34-38.
31. Urban IA, Nagursky H, Church C, Lozada JL. (2012) Incidence, diagnosis, and treatment of sinus graft infection after sinus floor elevation: a clinical study. *Int J Oral Max Impl*, 27: 449-457.

32. Summers RB. (1994) A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium*, 15: 152, 154-156, 158 passim; quiz 162.
33. Summers RB. (1994) The osteotome technique: Part 3--Less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium*, 15: 698, 700, 702-694 passim; quiz 710.
34. Pjetursson BE, Lang NP. (2014) Sinus floor elevation utilizing the transalveolar approach. *Periodontol 2000*, 66: 59-71.
35. Jank S, Kurrek A, Wainwright M, Bek VE, Troedhan A. (2011) Rupture length of the sinus membrane after 1.2 mm puncture and surgical sinus elevation: an experimental animal cadaver study. *Oral Surg Oral Med O*, 112: 568-572.
36. Sohn DS, Lee JS, An KM, Choi BJ. (2009) Piezoelectric internal sinus elevation (PISE) technique: a new method for internal sinus elevation. *Implant Dent*, 18: 458-463.
37. Yassin Alsabbagh A, Alsabbagh MM, Darjazini Nahas B, Rajih S. (2017) Comparison of three different methods of internal sinus lifting for elevation heights of 7 mm: an ex vivo study. *Int J Implant Dent*, 3: 40.
38. Velázquez-Cayón R, Romero-Ruiz MM, Torres-Lagares D, Pérez-Dorao B, Wainwright M, Abalos-Labruzzo C, Gutiérrez-Pérez JL. (2012) Hydrodynamic ultrasonic maxillary sinus lift: review of a new technique and presentation of a clinical case. *Med Oral Patol Oral*, 17: e271-275.
39. Kim YK, Lee JY, Park JW, Kim SG, Oh JS. (2017) Sinus Membrane Elevation by the Crestal Approach Using a Novel Drilling System. *Implant Dent*, 26: 351-356.
40. Kim DY, Itoh Y, Kang TH. (2012) Evaluation of the effectiveness of a water lift system in the sinus membrane-lifting operation as a sinus surgical instrument. *Clin Implant Dent R*, 14: 585-594.
41. Gatti F, Gatti C, Tallarico M, Tommasato G, Meloni SM, Chiapasco M. (2018) Maxillary Sinus Membrane Elevation Using a Special Drilling System and Hydraulic Pressure: A 2-Year Prospective Cohort Study. *Int J Periodont Rest*, 38: 593-599.
42. Kfir E, Goldstein M, Yerushalmi I, Rafaelov R, Mazor Z, Kfir V, Kaluski E. (2009) Minimally invasive antral membrane balloon elevation - results of a multicenter registry. *Clin Implant Dent R*, 11 Suppl 1: e83-91.

43. Kfir E, Goldstein M, Rafaelov R, Yerushalmi I, Kfir V, Mazor Z, Kaluski E. (2009) Minimally invasive antral membrane balloon elevation in the presence of antral septa: a report of 26 procedures. *J Oral Implantol*, 35: 257-267.
44. Kfir E, Kfir V, Mijiritsky E, Rafaeloff R, Kaluski E. (2006) Minimally invasive antral membrane balloon elevation followed by maxillary bone augmentation and implant fixation. *J Oral Implantol*, 32: 26-33.
45. Soltan M, Smiler DG. (2005) Antral membrane balloon elevation. *J Oral Implantol*, 31: 85-90.
46. Asmael HM. (2018) Is antral membrane balloon elevation truly minimally invasive technique in sinus floor elevation surgery? A systematic review. *Int J Implant Dent*, 4: 12.
47. Stelzle F, Rohde M. (2014) Elevation forces and resilience of the sinus membrane during sinus floor elevation: preliminary measurements using a balloon method on ex vivo pig heads. *Int J Oral Max Impl*, 29: 550-557.
48. Wallace SS, Froum SJ. (2003) Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8: 328-343.
49. Starch-Jensen T, Jensen JD. (2017) Maxillary Sinus Floor Augmentation: a Review of Selected Treatment Modalities. *J Oral Maxillofac Res*, 8: e3.
50. Stacchi C, Spinato S, Lombardi T, Bernardello F, Bertoldi C, Zaffe D, Nevins M. (2020) Minimally Invasive Management of Implant-Supported Rehabilitation in the Posterior Maxilla, Part II. Surgical Techniques and Decision Tree. *Int J Periodont Rest*, 40: e95-e102.
51. Stacchi C, Lombardi T, Ottonelli R, Berton F, Perinetti G, Traini T. (2018) New bone formation after transcrestal sinus floor elevation was influenced by sinus cavity dimensions: A prospective histologic and histomorphometric study. *Clin Oral Implan Res*, 29: 465-479.
52. Lombardi T, Stacchi C, Berton F, Traini T, Torelli L, Di Lenarda R. (2017) Influence of Maxillary Sinus Width on New Bone Formation After Transcrestal Sinus Floor Elevation: A Proof-of-Concept Prospective Cohort Study. *Implant Dent*, 26: 209-216.

53. Avila G, Wang HL, Galindo-Moreno P, Misch CE, Bagramian RA, Rudek I, Benavides E, Moreno-Riestra I, Braun T, Neiva R. (2010) The influence of the bucco-palatal distance on sinus augmentation outcomes. *J Periodontol*, 81: 1041-1050.
54. Al-Moraissi EA, Altairi NH, Abotaleb B, Al-Iryani G, Halboub E, Alakhali MS. (2019) What Is the Most Effective Rehabilitation Method for Posterior Maxillas With 4 to 8 mm of Residual Alveolar Bone Height Below the Maxillary Sinus With Implant-Supported Protheses? A Frequentist Network Meta-Analysis. *J Oral Maxil Surg*, 77: 70.e71-70.e33.
55. Fan T, Li Y, Deng WW, Wu T, Zhang W. (2017) Short Implants (5 to 8 mm) Versus Longer Implants (>8 mm) with Sinus Lifting in Atrophic Posterior Maxilla: A Meta-Analysis of RCTs. *Clin Implant Dent R*, 19: 207-215.
56. Yan Q, Wu X, Su M, Hua F, Shi B. (2019) Short implants (≤ 6 mm) versus longer implants with sinus floor elevation in atrophic posterior maxilla: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9: e029826.
57. Divinyi T, Bogdán S, Huszár T. Csontpótló eljárások. In: Divinyi T (szerk.), *Orális implantológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 67-100.
58. Klijn RJ, Meijer GJ, Bronkhorst EM, Jansen JA. (2010) Sinus floor augmentation surgery using autologous bone grafts from various donor sites: A meta-analysis of the total bone volume. *Tissue Eng Part B-Rev*, 16: 295-303.
59. Gerressen M, Riediger D, Hilgers RD, Hölzle F, Noroozi N, Ghassemi A. (2015) The Volume Behavior of Autogenous Iliac Bone Grafts After Sinus Floor Elevation: A Clinical Pilot Study. *J Oral Implantol*, 41: 276-283.
60. Smiler D, Soltan M. (2006) Bone marrow aspiration: technique, grafts, and reports. *Implant Dent*, 15: 229-235.
61. Hedley DW, Joshua DE, Tattersall MH, Taylor IW. (1982) Fine-needle aspiration of bone marrow from sternum. *Lancet*, 2: 415-416.
62. Schottel PC, Warner SJ. (2017) Role of Bone Marrow Aspirate in Orthopedic Trauma. *Orthop Clin N A*, 48: 311-321.
63. Hernigou P. (2020) The history of bone marrow in orthopaedic surgery (part I trauma): trepanning, bone marrow injection in damage control resuscitation, and bone marrow aspiration to heal fractures. *Int Orthop*, 44: 795-808.

64. Imam MA, Holton J, Ernstbrunner L, Pepke W, Grubhofer F, Narvani A, Snow M. (2017) A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions. *Int Orthop*, 41: 2213-2220.
65. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Céspedes-Sánchez JM, López-López J, Velasco-Ortega E. (2021) Clinical Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration in Oral Implantology. Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Env Res Pub He*, 18.
66. Sauerbier S, Rickert D, Gutwald R, Nagursky H, Oshima T, Xavier SP, Christmann J, Kurz P, Menne D, Vissink A, Raghoobar G, Schmelzeisen R, Wagner W, Koch FP. (2011) Bone marrow concentrate and bovine bone mineral for sinus floor augmentation: a controlled, randomized, single-blinded clinical and histological trial--per-protocol analysis. *Tissue Eng Pt A*, 17: 2187-2197.
67. Rickert D, Sauerbier S, Nagursky H, Menne D, Vissink A, Raghoobar GM. (2011) Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: A prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implan Res*, 22: 251-258.
68. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. (1998) Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med O*, 85: 638-646.
69. Galliera E, Corsi MM, Banfi G. (2012) Platelet rich plasma therapy: inflammatory molecules involved in tissue healing. *J Biol Regul Homeost Agents*, 26: 35s-42s.
70. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. (2007) Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*, 78: 661-669.
71. Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. (2012) Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Reg Homeos Ag*, 26: 3s-22s.
72. Menchisheva Y, Mirzakulova U, Yui R. (2019) Use of platelet-rich plasma to facilitate wound healing. *Int Wound J*, 16: 343-353.
73. Mussano F, Genova T, Munaron L, Petrillo S, Erovigni F, Carossa S. (2016) Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets*, 27: 467-471.

74. Anitua E. (1999) Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14: 529-535.
75. Anitua E. (2001) The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent*, 13: 487-493; quiz 487-493.
76. Batas L, Tsalikis L, Stavropoulos A. (2019) PRGF as adjunct to DBB in maxillary sinus floor augmentation: histological results of a pilot split-mouth study. *Int J Implant Dent*, 5: 14.
77. Taschieri S, Corbella S, Del Fabbro M. (2012) Use of plasma rich in growth factor for schneiderian membrane management during maxillary sinus augmentation procedure. *J Oral Implantol*, 38: 621-627.
78. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med O*, 101: e37-44.
79. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med O*, 101: e45-50.
80. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med O*, 101: e51-55.
81. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med O*, 101: e56-60.
82. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. (2010) Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*, 81: 546-555.
83. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. (2016) Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Invest*, 20: 2353-2360.

84. Miron RJ, Xu H, Chai J, Wang J, Zheng S, Feng M, Zhang X, Wei Y, Chen Y, Mourão C, Sculean A, Zhang Y. (2020) Comparison of platelet-rich fibrin (PRF) produced using 3 commercially available centrifuges at both high (~ 700 g) and low (~ 200 g) relative centrifugation forces. *Clin Oral Invest*, 24: 1171-1182.
85. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J. (2017) Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Invest*, 21: 2619-2627.
86. Mourão CF, Valiense H, Melo ER, Mourão NB, Maia MD. (2015) Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir*, 42: 421-423.
87. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. (2017) Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol*, 88: 112-121.
88. Chekurthi S, Tadepalli A, Parthasarathy H, Ponnaiyan D, Ramachandran L, Karthikeyan J. (2021) Evaluation of Clinical Efficacy of Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) in the Management of Gingival Recession Defects: Case Series. *Clin Adv Periodontics*, doi:10.1002/cap.10160.
89. Kim YK, Kim SG, Byeon JH, Lee HJ, Um IU, Lim SC, Kim SY. (2010) Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surg Oral Med O*, 109: 496-503.
90. Kim YK, Kim SG, Oh JS, Jin SC, Son JS, Kim SY, Lim SY. (2011) Analysis of the inorganic component of autogenous tooth bone graft material. *J Nanosci Nanotechnol*, 11: 7442-7445.
91. Radoczy-Drajko Z, Windisch P, Svidro E, Tajti P, Molnar B, Gerber G. (2021) Clinical, radiographical and histological evaluation of alveolar ridge preservation with an autogenous tooth derived particulate graft in EDS class 3-4 defects. *BMC Oral Health*, 21: 63.
92. Park S-M, Um I-W, Kim Y-K, Kim K-W. (2012) Clinical application of auto-tooth bone graft material. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 38: 2-8.
93. Pohl V, Schuh C, Fischer MB, Haas R. (2016) A New Method Using Autogenous Impacted Third Molars for Sinus Augmentation to Enhance Implant Treatment:

- Case Series with Preliminary Results of an Open, Prospective Longitudinal Study. *Int J Oral Max Impl*, 31: 622-630.
94. Jun SH, Ahn JS, Lee JI, Ahn KJ, Yun PY, Kim YK. (2014) A prospective study on the effectiveness of newly developed autogenous tooth bone graft material for sinus bone graft procedure. *J Adv Prosthodont*, 6: 528-538.
 95. Graham SM, Leonidou A, Aslam-Pervez N, Hamza A, Panteliadis P, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E. (2010) Biological therapy of bone defects: the immunology of bone allo-transplantation. *Expert Opin Biol Th*, 10: 885-901.
 96. Islam A, Chapin K, Moore E, Ford J, Rimnac C, Akkus O. (2016) Gamma Radiation Sterilization Reduces the High-cycle Fatigue Life of Allograft Bone. *Clin Orthop Relat R*, 474: 827-835.
 97. Nguyen H, Morgan DA, Forwood MR. (2007) Sterilization of allograft bone: effects of gamma irradiation on allograft biology and biomechanics. *Cell Tissue Bank*, 8: 93-105.
 98. Corning PJ, Mealey BL. (2019) Ridge preservation following tooth extraction using mineralized freeze-dried bone allograft compared to mineralized solvent-dehydrated bone allograft: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, 90: 126-133.
 99. Annibali S, Cristalli MP, La Monaca G, Bignozzi I, Scarano A, Corrado R, Lo Muzio L. (2011) Human maxillary sinuses augmented with mineralized, solvent-dehydrated bone allograft: a longitudinal case series. *Implant Dent*, 20: 445-454.
 100. Avila G, Neiva R, Misch CE, Galindo-Moreno P, Benavides E, Rudek I, Wang HL. (2010) Clinical and histologic outcomes after the use of a novel allograft for maxillary sinus augmentation: A case series. *Implant Dent*, 19: 330-341.
 101. Horváthy DB, Simon M, Schwarz CM, Masteling M, Vác G, Hornyák I, Lacza Z. (2017) Serum albumin as a local therapeutic agent in cell therapy and tissue engineering. *Biofactors*, 43: 315-330.
 102. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, Triplett RG. (2005) De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxil Surg*, 63: 1693-1707.

103. Kim HJ, Chung JH, Shin SY, Shin SI, Kye SB, Kim NK, Kwon TG, Paeng JY, Kim JW, Oh OH, Kook MS, Yang HJ, Hwang SJ. (2015) Efficacy of rhBMP-2/Hydroxyapatite on Sinus Floor Augmentation: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res*, 94: 158s-165s.
104. Weszl M, Skaliczki G, Cselenyák A, Kiss L, Major T, Schandl K, Bognár E, Stadler G, Peterbauer A, Csönge 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.
105. Horváthy DB, Schandl K, Schwarz CM, Renner K, Hornyák I, Szabó BT, Niculescu-Morzsá E, Nehrer S, Dobó-Nagy C, Doros A, Lacza Z. (2019) Serum albumin-coated bone allograft (BoneAlbumin) results in faster bone formation and mechanically stronger bone in aging rats. *J Tissue Eng Regen Med*, 13: 416-422.
106. 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 computer tomography micromorphometry study. *Int Orthop*, 37: 741-745.
107. Klára T, Csönge L, Janositz G, Csernátóny Z, Lacza Z. (2014) Albumin-coated structural lyophilized bone allografts: a clinical report of 10 cases. *Cell Tissue Bank*, 15: 89-97.
108. Kivovics M, Szabó BT, Németh O, Czinkóczky B, Dóri F, Nagy P, Dobó-Nagy C, Csönge L, Lacza Z, Mijiritsky E, Szabó G. (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 (Basel)*, 11.
109. Simonffy L, Minya F, Trimmel B, Lacza Z, Dobo-Nagy C. (2020) Albumin-Impregnated Allograft Filling of Surgical Extraction Sockets Achieves Better Bone Remodeling Than Filling with Either Blood Clot or Bovine Xenograft. *Int J Oral Max Impl*, 35: 297-304.
110. Mijiritsky E, Gardin C, Ferroni L, Lacza Z, Zavan B. (2020) Albumin-impregnated bone granules modulate the interactions between mesenchymal stem

- cells and monocytes under in vitro inflammatory conditions. *Mat Sci Eng C-Mater*, 110: 110678.
111. Ewers R. (2005) Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. *J Oral Maxil Surg*, 63: 1712-1723.
 112. Scarano A, Perrotti V, Degidi M, Piattelli A, Iezzi G. (2012) Bone regeneration with algae-derived hydroxyapatite: a pilot histologic and histomorphometric study in rabbit tibia defects. *Int J Oral Max Impl*, 27: 336-340.
 113. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, Guerra F, Judas F, Figueiredo H. (2010) Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B*, 92: 409-419.
 114. Pountos I, Giannoudis PV. (2016) Is there a role of coral bone substitutes in bone repair? *Injury*, 47: 2606-2613.
 115. Hislop WS, Finlay PM, Moos KF. (1993) A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. *Brit J Oral Max Surg*, 31: 149-153.
 116. Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum Jr OH, Wagner JR. (1992) Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin N Am*, 36: 151-186; discussion 187-188.
 117. Amid R, Kheiri A, Kheiri L, Kadkhodazadeh M, Ekhlasmankermani M. (2020) Structural and chemical features of xenograft bone substitutes: A systematic review of in vitro studies. *Biotechnol Appl Bioc*, doi:10.1002/bab.2065.
 118. Liebendörfer A, Tröster S. (1997) [Hydroxyapatite ceramics in clinical application. Histological findings in 23 patients]. *Unfallchirurgie*, 23: 60-68.
 119. Kacarevic ZP, Kavehei F, Houshmand A, Franke J, Smeets R, Rimashevskiy D, Wenisch S, Schnettler R, Jung O, Barbeck M. (2018) Purification processes of xenogeneic bone substitutes and their impact on tissue reactions and regeneration. *Int J Artif Organs*, 41: 789-800.
 120. Valentini P, Bosshardt DD. (2018) 20-Year Follow-up in Maxillary Sinus Floor Elevation Using Bovine-Derived Bone Mineral: A Case Report with Histologic and Histomorphometric Evaluation. *Int J Oral Max Impl*, 33: 1345-1350.

121. Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V. (2003) Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implan Res*, 14: 369-372.
122. Calvo Guirado JL, Ramírez Fernández MP, Negri B, Delgado Ruiz RA, Maté Sánchez de-Val JE, Gómez-Moreno G. (2013) Experimental model of bone response to collagenized xenografts of porcine origin (OsteoBiol® mp3): a radiological and histomorphometric study. *Clin Implant Dent R*, 15: 143-151.
123. Tetè S, Zizzari VL, Vinci R, Zara S, Di Tore U, Manica M, Cataldi A, Mortellaro C, Piattelli A, Gherlone E. (2014) Equine and porcine bone substitutes in maxillary sinus augmentation: a histological and immunohistochemical analysis of VEGF expression. *J Craniofac Surg*, 25: 835-839.
124. Go A, Kim SE, Shim KM, Lee SM, Choi SH, Son JS, Kang SS. (2014) Osteogenic effect of low-temperature-heated porcine bone particles in a rat calvarial defect model. *J Biomed Mater Res A*, 102: 3609-3617.
125. Tadic D, Peters F, Epple M. (2002) Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites. *Biomaterials*, 23: 2553-2559.
126. Bonel G, Heughebaert JC, Heughebaert M, Lacout JL, Lebugle A. (1988) Apatitic calcium orthophosphates and related compounds for biomaterials preparation. *Ann N Y Acad Sci*, 523: 115-130.
127. Pryor LS, Gage E, Langevin C-J, Herrera F, Breithaupt AD, Gordon CR, Afifi AM, Zins JE, Meltzer H, Gosman A, Cohen SR, Holmes R. (2009) Review of bone substitutes. *Craniofac Trauma Reconstr*, 2: 151-160.
128. Lu J, Descamps M, Dejou J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, Proust JP. (2002) The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res*, 63: 408-412.
129. Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. (2006) Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Max Surg*, 35: 708-713.
130. Szabó G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabás J, Németh Z, Hrabák K, Suba Z. (2005) A prospective multicenter randomized clinical trial of

- autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Max Impl*, 20: 371-381.
131. Kühl S, Götz H, Hansen T, Kreisler M, Behneke A, Heil U, Duschner H, d'Hoedt B. (2010) Three-dimensional analysis of bone formation after maxillary sinus augmentation by means of microcomputed tomography: a pilot study. *Int J Oral Max Impl*, 25: 930-938.
 132. Covani U, Orlando B, Giacomelli L, Cornellini R, Barone A. (2011) Implant survival after sinus elevation with Straumann® BoneCeramic in clinical practice: Ad-interim results of a prospective study at a 15-month follow-up. *Clin Oral Implan Res*, 22: 481-484.
 133. Olaechea A, Mendoza-Azpur G, F OV, Padial-Molina M, Martin-Morales N, Galindo-Moreno P. (2019) Biphasic hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate biomaterial behavior in a case series of maxillary sinus augmentation in humans. *Clin Oral Implan Res*, 30: 336-343.
 134. Möller B, Acil Y, Birkenfeld F, Behrens E, Terheyden H, Wiltfang J. (2014) Highly porous hydroxyapatite with and without local harvested bone in sinus floor augmentation: a histometric study in pigs. *Clin Oral Implan Res*, 25: 871-878.
 135. Stanley HR, Hall MB, Colaizzi F, Clark AE. (1987) Residual alveolar ridge maintenance with a new endosseous implant material. *J Prosthet Dent*, 58: 607-613.
 136. Bairo F, Fiorilli S, Vitale-Brovarone C. (2016) Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances. *Acta Biomater*, 42: 18-32.
 137. Menezes JD, Pereira RDS, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. (2018) Bioactive glass added to autogenous bone graft in maxillary sinus augmentation: a prospective histomorphometric, immunohistochemical, and bone graft resorption assessment. *J Appl Oral Sci*, 26: e20170296.
 138. Abdulkarim HH, Miley DD, McLeod DE, Garcia MN. (2013) Short-term evaluation of bioactive glass using the modified osteotome sinus elevation technique. *Implant Dent*, 22: 491-498.

139. Roriz VM, Rosa AL, Peitl O, Zanotto ED, Panzeri H, de Oliveira PT. (2010) Efficacy of a bioactive glass-ceramic (Biosilicate (R)) in the maintenance of alveolar ridges and in osseointegration of titanium implants. *Clin Oral Implan Res*, 21: 148-155.
140. Thomas MV, Puleo DA, Al-Sabbagh M. (2005) Bioactive glass three decades on. *J Long-term Eff Med*, 15: 585-597.
141. Xia LU, Zeng D, Sun XJ, Xu YJ, Xu LY, Ye DX, Zhang XL, Jiang XQ, Zhang ZY. (2013) Engineering of bone using rhBMP-2-loaded mesoporous silica bioglass and bone marrow stromal cells for oromaxillofacial bone regeneration. *Micropor Masopor Mat*, 173: 155-165.
142. Ioannou A, Kotsakis G, Kumar T, Hinrichs J, Romanos G. (2015) Evaluation of the bone regeneration potential of bioactive glass in implant site development surgeries: a systematic review of the literature. *Clin Oral Invest*, 19: 181-191.
143. Coombes AG, Meikle MC. (1994) Resorbable synthetic polymers as replacements for bone graft. *Clin Mater*, 17: 35-67.
144. Saito E, Liao EE, Hu WW, Krebsbach PH, Hollister SJ. (2013) Effects of designed PLLA and 50:50 PLGA scaffold architectures on bone formation in vivo. *J Tissue Eng Regen M*, 7: 99-111.
145. Yukna RA, Yukna CN. (1997) Six-year clinical evaluation of HTR synthetic bone grafts in human grade II molar furcations. *J Periodontal Res*, 32: 627-633.
146. Haris AG, Szabo G, Ashman A, Divinyi T, Suba Z, Martonffy K. (1998) Five-year 224-patient prospective histological study of clinical applications using a synthetic bone alloplast. *Implant Dent*, 7: 287-299.
147. Saito H, Couso-Queiruga E, Shiao HJ, Stuhr S, Prasad H, Allareddy TV, Reynolds MA, Avila-Ortiz G. (2021) Evaluation of poly lactic-co-glycolic acid-coated β -tricalcium phosphate for alveolar ridge preservation: A multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*, 92: 524-535.
148. Ortega-Oller I, Padial-Molina M, Galindo-Moreno P, O'Valle F, Jodar-Reyes AB, Peula-Garcia JM. (2015) Bone Regeneration from PLGA Micro-Nanoparticles. *Biomed Res Int*, doi:10.1155/2015/415289.
149. Flichy-Fernández AJ, Blaya-Tárraga JA, O'Valle F, Padial-Molina M, Peñarrocha-Diago M, Galindo-Moreno P. (2019) Sinus floor elevation using

- particulate PLGA-coated biphasic calcium phosphate bone graft substitutes: A prospective histological and radiological study. *Clinical implant dentistry and related research*, doi:10.1111/cid.12741.
150. Baena RR, Pastorino R, Gherlone EF, Perillo L, Lupi SM, Lucchese A. (2017) Histomorphometric evaluation of two different bone substitutes in sinus augmentation procedures: a randomized controlled trial in humans. *Int J Oral Max Impl*, 32: 188-194.
 151. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. (2015) Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials*, 8: 5744-5794.
 152. Zaffe D, Leghissa GC, Pradelli J, Botticelli AR. (2005) Histological study on sinus lift grafting by Fisiograft and Bio-Oss. *J Mater Sci-Mater M*, 16: 789-793.
 153. Divinyi T, Joób-Fancsaly Á. Az implantátumok körüli kemény és lágy szövetek morfológiája, élettana. In: Divinyi T (szerk.), *Orális Implantológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 33-47.
 154. Gkikas G, McLaughlin M, Renvert S, Polyzois I. (2020) A Prospective Study Comparing the Effect of L-PRF and Porous Titanium Granules on the Preservation of the Buccal Bone Plate Following Immediate Implant Placement. *Int J Periodont Res*, 40: 767-774.
 155. Dursun CK, Dursun E, Eratalay K, Orhan K, Tatar I, Baris E, Tözüm TF. (2016) Effect of Porous Titanium Granules on Bone Regeneration and Primary Stability in Maxillary Sinus: A Human Clinical, Histomorphometric, and Microcomputed Tomography Analyses. *J Craniofac Surg*, 27: 391-397.
 156. Dursun E, Dursun CK, Eratalay K, Orhan K, Celik HH, Tözüm TF. (2015) Do Porous Titanium Granule Grafts Affect Bone Microarchitecture at Augmented Maxillary Sinus Sites? A Pilot Split-Mouth Human Study. *Implant Dent*, 24: 427-433.
 157. Hämmerle CH, Jung RE. (2003) Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol 2000*, 33: 36-53.
 158. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. (2013) Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res*, 57: 3-14.

159. Avera SP, Stampley WA, McAllister BS. (1997) Histologic and clinical observations of resorbable and nonresorbable barrier membranes used in maxillary sinus graft containment. *Int J Oral Max Impl*, 12: 88-94.
160. Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, Elian N, Monteiro D, Kim BS, Tarnow DP. (2005) Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: histomorphometric and clinical analyses. *Int J Periodont Res*, 25: 551-559.
161. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. (2000) Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodont Res*, 20: 117-125.
162. Sheikh Z, Qureshi J, Alshahrani AM, Nassar H, Ikeda Y, Glogauer M, Ganss B. (2017) Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology*, 105: 1-12.
163. Proussaefs P, Lozada J. (2003) The "Loma Linda pouch": a technique for repairing the perforated sinus membrane. *Int J Periodont Res*, 23: 593-597.
164. Hernández-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. (2008) Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clin Oral Implan Res*, 19: 91-98.
165. de Almeida Malzoni CM, Nícoli LG, da Col Dos Santos Pinto G, Pigossi SC, Zotesso VA, Verzola MHA, Marcantonio C, Gonçalves V, Zandim-Barcelos DL, Marcantonio E. (2021) The Effectiveness of L-PRF in the Treatment of Schneiderian Membrane Large Perforations: Long-Term Follow-Up of a Case Series. *J Oral Implantol*, 47: 31-35.
166. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. (2012) Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechno*, 13: 1207-1230.
167. Gassling V, Purcz N, Braesen J-H, Will M, Gierloff M, Behrens E, Açil Y, Wiltfang J. (2013) Comparison of two different absorbable membranes for the

- coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: A preliminary study. *J Cranio Maxill Surg*, 41: 76-82.
168. Jacobs R, Quirynen M. (2014) Dental cone beam computed tomography: justification for use in planning oral implant placement. *Periodontol 2000*, 66: 203-213.
 169. White SC, Pharoah MJ. (2008) The evolution and application of dental maxillofacial imaging modalities. *Dent Clin N Am*, 52: 689-705, v.
 170. Koong B. (2010) Cone beam imaging: is this the ultimate imaging modality? *Clin Oral Implan Res*, 21: 1201-1208.
 171. Rios HF, Borgnakke WS, Benavides E. (2017) The Use of Cone-Beam Computed Tomography in Management of Patients Requiring Dental Implants: An American Academy of Periodontology Best Evidence Review. *J Periodontol*, 88: 946-959.
 172. Kivovics M, Szabó BT, Németh O, Iványi D, Trimmel B, Szmirnova I, Orhan K, Mijiritsky E, Szabó G, Dobó-Nagy C. (2020) Comparison between Micro-Computed Tomography and Cone-Beam Computed Tomography in the Assessment of Bone Quality and a Long-Term Volumetric Study of the Augmented Sinus Grafted with an Albumin Impregnated Allograft. *J Clin Med*, 9.
 173. Xavier SP, Dias RR, Sehn FP, Kahn A, Chaushu L, Chaushu G. (2015) Maxillary sinus grafting with autograft vs. fresh frozen allograft: a split-mouth histomorphometric study. *Clin Oral Implan Res*, 26: 1080-1085.
 174. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Jalbout Z, Cho SC, Rohrer MD, Prasad HS. (2005) The use of a mineralized allograft for sinus augmentation: an interim histological case report from a prospective clinical study. *Compend Contin Educ Dent*, 26: 259-260, 262-264, 266-268; quiz 270-271.
 175. Froum SJ, Wallace S, Sang-Choon C, Rosenberg E, Froum S, Schoor R, Mascarenhas P, Tarnow DP, Corby P, Elian N, Fickl S, Ricci J, Bin H, Bromage T, Khoully I. (2013) A Histomorphometric Comparison of Bio-Oss Alone Versus Bio-Oss and Platelet-Derived Growth Factor for Sinus Augmentation: A Postsurgical Assessment. *Int J Periodont Rest*, 33: 268-279.

176. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR, Parfitt AM. (2013) Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 28: 2-17.
177. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. (1987) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 2: 595-610.
178. Parfitt AM. (1988) Bone histomorphometry: proposed system for standardization of nomenclature, symbols, and units. *Calcified Tissue Int*, 42: 284-286.
179. Parfitt AM. (1988) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of proposed system. *Bone Miner*, 4: 1-5.
180. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jasion G, Kleerekoper M. (1989) The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res*, 4: 3-11.
181. Bonnet N, Laroche N, Vico L, Dolleens E, Courteix D, Benhamou CL. (2009) Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different x-ray microcomputed tomographs: a comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. *Med Phys*, 36: 1286-1297.
182. Iida T, Silva ER, Lang NP, Alccayhuaman KAA, Botticelli D, Xavier SP. (2018) Histological and micro-computed tomography evaluations of newly formed bone after maxillary sinus augmentation using a xenograft with similar density and mineral content of bone: An experimental study in rabbits. *Clin Exp Dent Res*, 4: 284-290.
183. Verket A, Lyngstadaas SP, Rasmusson L, Haanæs HR, Wallström M, Wall G, Wohlfahrt JC. (2013) Maxillary sinus augmentation with porous titanium granules: a microcomputed tomography and histologic evaluation of human biopsy specimens. *Int J Oral Max Impl*, 28: 721-728.
184. Nakata H, Kuroda S, Tachikawa N, Okada E, Akatsuka M, Kasugai S, Kondo H. (2016) Histological and micro-computed tomographic observations after

- maxillary sinus augmentation with porous hydroxyapatite alloplasts: a clinical case series. *Springerplus*, 5: 260.
185. Zou D, Jiang X. (2012) Engineering of bone using porous calcium phosphate cement and bone marrow stromal cells for maxillary sinus augmentation with simultaneous implant placement in goats. *J Tissue Eng Regen M*, 6: 5.
 186. Wang F, Zhou W, Monje A, Huang W, Wang Y, Wu Y. (2017) Influence of Healing Period Upon Bone Turn Over on Maxillary Sinus Floor Augmentation Grafted Solely with Deproteinized Bovine Bone Mineral: A Prospective Human Histological and Clinical Trial. *Clin Implant Dent R*, 19: 341-350.
 187. Plachokova AS, van den Dolder J, Stoeling PJ, Jansen JA. (2006) The bone regenerative effect of platelet-rich plasma in combination with an osteoconductive material in rat cranial defects. *Clin Oral Implan Res*, 17: 305-311.
 188. Dufresne T. (1998) Segmentation techniques for analysis of bone by three-dimensional computed tomographic imaging. *Technol Health Care*, 6: 351-359.
 189. Pereira RS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. (2018) Comparative study of volumetric changes and trabecular microarchitecture in human maxillary sinus bone augmentation with bioactive glass and autogenous bone graft: a prospective and randomized assessment. *Int J Oral Max Surg*, 47: 665-671.
 190. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. (2010) Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*, 25: 1468-1486.
 191. Gundersen HJ, Boyce RW, Nyengaard JR, Odgaard A. (1993) The Conneulor: unbiased estimation of connectivity using physical disectors under projection. *Bone*, 14: 217-222.
 192. Trimmel B, Gyulai-Gaál S, Kivovics M, Jákob NP, Hegedűs C, Szabó BT, Dobó-Nagy C, Szabó G. (2021) Evaluation of the Histomorphometric and Micromorphometric Performance of a Serum Albumin-Coated Bone Allograft Combined with A-PRF for Early and Conventional Healing Protocols after Maxillary Sinus Augmentation: A Randomized Clinical Trial. *Materials*, 14: 1810.

193. Swami V, Vijayaraghavan V, Swami V. (2016) Current trends to measure implant stability. *J Indian Prosthodont Soc*, 16: 124-130.
194. Yepes JF, Al-Sabbagh M. (2015) Use of cone-beam computed tomography in early detection of implant failure. *Dent Clin N Am*, 59: 41-56.
195. Corpas Ldos S, Jacobs R, Quirynen M, Huang Y, Naert I, Duyck J. (2011) Peri-implant bone tissue assessment by comparing the outcome of intra-oral radiograph and cone beam computed tomography analyses to the histological standard. *Clin Oral Implan Res*, 22: 492-499.
196. Ritter L, Elger MC, Rothamel D, Fienitz T, Zinser M, Schwarz F, Zöller JE. (2014) Accuracy of peri-implant bone evaluation using cone beam CT, digital intra-oral radiographs and histology. *Dentomaxillofac Rad*, 43: 20130088.
197. Shahmirzadi S, Sharaf RA, Saadat S, Moore WS, Geha H, Tamimi D, Demirturk Kocasarac H. (2021) Assessment of the efficiency of a pre- versus post-acquisition metal artifact reduction algorithm in the presence of 3 different dental implant materials using multiple CBCT settings: An in vitro study. *Imaging Sci Dent*, 51: 1-7.
198. Shokri A, Jamalpour MR, Khavid A, Mohseni Z, Sadeghi M. (2019) Effect of exposure parameters of cone beam computed tomography on metal artifact reduction around the dental implants in various bone densities. *BMC Med Imaging*, 19: 34.
199. Schriber M, Yeung AWK, Suter VGA, Buser D, Leung YY, Bornstein MM. (2020) Cone beam computed tomography artefacts around dental implants with different materials influencing the detection of peri-implant bone defects. *Clin Oral Implan Res*, 31: 595-606.
200. Szucs A, Divinyi T, Koppány F, Bujtár P, Veres D, Barabás J. (2011) [Possibilities of clinical testing of osseointegration in oral implants]. *Fogorv Sz*, 104: 55-63.
201. Schulte W, Lukas D. (1992) The Periotest method. *Int Dent J*, 42: 433-440.
202. Schulte W, d'Hoedt B, Lukas D, Muhlbradt L, Scholz F, Bretsch J, Frey D, Gudat H, König M, Markl M, et al. (1983) [Periotest--a new measurement process for periodontal function]. *Zahnärztl Mitt*, 73: 1229-1230, 1233-1226, 1239-1240.

203. Rizzo P. (2020) A review on the latest advancements in the non-invasive evaluation/monitoring of dental and trans-femoral implants. *Biomed Eng Lett*, 10: 83-102.
204. Sennerby L, Meredith N. (2008) Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol* 2000, 47: 51-66.
205. Bornstein MM, Hart CN, Halbritter SA, Morton D, Buser D. (2009) Early loading of nonsubmerged titanium implants with a chemically modified sand-blasted and acid-etched surface: 6-month results of a prospective case series study in the posterior mandible focusing on peri-implant crestal bone changes and implant stability quotient (ISQ) values. *Clin Implant Dent R*, 11: 338-347.
206. Huang H, Wu G, Hunziker E. (2020) The clinical significance of implant stability quotient (ISQ) measurements: A literature review. *J Oral Biol Craniofac Res*, 10: 629-638.
207. Danesh-Sani SA, Engebretson SP, Janal MN. (2017) Histomorphometric results of different grafting materials and effect of healing time on bone maturation after sinus floor augmentation: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*, 52: 301-312.
208. Stumbras A, Krukis MM, Januzis G, Juodzbals G. (2019) Regenerative bone potential after sinus floor elevation using various bone graft materials: a systematic review. *Quintessence Int*, 50: 548-558.
209. Starch-Jensen T, Mordenfeld A, Becktor JP, Jensen SS. (2018) Maxillary Sinus Floor Augmentation With Synthetic Bone Substitutes Compared With Other Grafting Materials: A Systematic Review and Meta-analysis. *Implant Dent*, 27: 363-374.
210. Trimmel B, Gede N, Hegyi P, Szakács Z, Mezey GA, Varga E, Kivovics M, Hanák L, Rumbus Z, Szabó G. (2021) Relative performance of various biomaterials used for maxillary sinus augmentation: A Bayesian network meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 32: 135-153.
211. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (szerk.), *Cochrane Handbook for*

- Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019.
212. Dias S, Caldwell DM. (2019) Network meta-analysis explained. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104: F8-f12.
 213. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*, doi:<https://doi.org/10.1002/0470092602>. John Wiley & Sons, Ltd.2004.
 214. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. (2011) Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*, 64: 163-171.
 215. Bettega G, Brun JP, Boutonnat J, Cracowski JL, Quesada JL, Hegelhofer H, Drillat P, Richard MJ. (2009) Autologous platelet concentrates for bone graft enhancement in sinus lift procedure. *Transfusion*, 49: 779-785.
 216. Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. (2008) Maxillary sinus grafting with Bio-Oss® or Straumann® Bone Ceramic: Histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implan Res*, 19: 796-803.
 217. de Oliveira TA, Aloise AC, Orosz JE, Oliveira RDE, de Carvalho P, Pelegrine AA. (2016) Double Centrifugation Versus Single Centrifugation of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Sinus Floor Elevation: A Pilot Study. *Int J Oral Max Impl*, 31: 216-222.
 218. Felice P, Scarano A, Pistilli R, Checchi L, Piattelli M, Pellegrino G, Esposito M. (2009) A comparison of two techniques to augment maxillary sinuses using the lateral window approach: rigid synthetic resorbable barriers versus anorganic bovine bone. Five-month post-loading clinical and histological results of a pilot randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol*, 2: 293-306.
 219. Flichy-Fernández AJ, Blaya-Tárraga JA, O'Valle F, Padial-Molina M, Peñarrocha-Diago M, Galindo-Moreno P. (2019) Sinus floor elevation using particulate PLGA-coated biphasic calcium phosphate bone graft substitutes: A prospective histological and radiological study. *Clin Implant Dent R*, 21: 895-902.
 220. Galindo-Moreno P, Ávila G, Fernández-Barbero JE, Mesa F, O'Valle-Ravassa F, Wang H-L. (2008) Clinical and histologic comparison of two different composite

- grafts for sinus augmentation: a pilot clinical trial. *Clin Oral Implan Res*, 19: 755-759.
221. Galindo-Moreno P, Moreno-Riestra I, Avila G, Padial-Molina M, Paya JA, Wang HL, O'Valle F. (2011) Effect of anorganic bovine bone to autogenous cortical bone ratio upon bone remodeling patterns following maxillary sinus augmentation. *Clin Oral Implan Res*, 22: 857-864.
 222. Jelusic D, Zirk ML, Fienitz T, Plancak D, Puhar I, Rothamel D. (2017) Monophasic β -TCP vs. biphasic HA/ β -TCP in two-stage sinus floor augmentation procedures - a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implan Res*, 28: e175-e183.
 223. Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH. (2013) Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *Int J Oral Max Surg*, 42: 249-255.
 224. Lee JS, Shin HK, Yun JH, Cho KS. (2017) Randomized Clinical Trial of Maxillary Sinus Grafting using Deproteinized Porcine and Bovine Bone Mineral. *Clin Implant Dent R*, 19: 140-150.
 225. Kilic SC, Gungormus M, Parlak SN. (2017) Histologic and histomorphometric assessment of sinus-floor augmentation with beta-tricalcium phosphate alone or in combination with pure-platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin: A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19: 959-967.
 226. Kurkcu M, Benlidayi ME, Cam B, Sertdemir Y. (2012) Anorganic Bovine-Derived Hydroxyapatite vs B-Tricalcium Phosphate in Sinus Augmentation: A Comparative Histomorphometric Study. *J Oral Implantol*, 38: 519-526.
 227. Lindgren C, Sennerby L, Mordenfield A, Hallman M. (2009) Clinical histology of microimplants placed in two different biomaterials. *Int J Oral Max Impl*, 24: 1093-1100.
 228. Meimandi M, Moghaddam AA, Gholami GA, Abbass FM, Solati M. (2017) Histomorphometric and Histologic Evaluation of Nano-HA with and without PRGF in Bilateral Sinus Lift Augmentation: A Randomized Clinical Trial. *J Res Med Dent Sci*, 5: 69-81.

229. Meymandi M, Solati M, Ardakani MT, Abbas FM, Moghaddam AA. (2017) Histologic and Histomorphometric Evaluation of Maxillary Sinus Floor Elevation Using Nanobone (R) and Easy-Graft (TM) Crystal: A Split-Mouth Clinical Trial. *J Res Med Dent Sci*, 5: 35-43.
230. Nery JC, Pereira L, Guimaraes GF, Scardueli CR, Franca FMG, Spin-Neto R, Stavropoulos A. (2017) beta-TCP/HA with or without enamel matrix proteins for maxillary sinus floor augmentation: a histomorphometric analysis of human biopsies. *Int J Implant Dent*, 3: 18.
231. Nizam N, Eren G, Akcalı A, Donos N. (2018) Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implan Res*, 29: 67-75.
232. Oh JS, Seo YS, Lee GJ, You JS, Kim SG. (2019) A Comparative Study with Biphasic Calcium Phosphate to Deproteinized Bovine Bone in Maxillary Sinus Augmentation: A Prospective Randomized and Controlled Clinical Trial. *Int J Oral Max Impl*, 34: 233–242.
233. Pasquali PJ, Teixeira ML, Oliveira TAD, De Macedo LGS, Aloise AC, Pelegrine AA. (2015) Maxillary Sinus Augmentation Combining Bio-Oss with the Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Histomorphometric Study in Humans. *Int J Biomater*, 2015.
234. Payer M, Lohberger B, Strunk D, Reich KM, Acham S, Jakse N. (2014) Effects of directly autotransplanted tibial bone marrow aspirates on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implan Res*, 25: 468-474.
235. Pereira RS, Gorla LF, Boos FBJD, Okamoto R, Garcia Júnior IR, Hochuli-Vieira E. (2017) Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: histomorphometric study and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF. *nt J Oral Max Surg*, 46: 503-510.
236. Pereira RDS, Menezes JD, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. (2017) Histomorphometric and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF of Biogran™ and autogenous bone graft in human maxillary sinus bone augmentation: A prospective and randomized study. *Clin Implant Dent R*, 19: 867-875.

237. Stacchi C, Lombardi T, Oreglia F, Maltoni AA, Traini T. (2017) Histologic and Histomorphometric Comparison between Sintered Nanohydroxyapatite and Anorganic Bovine Xenograft in Maxillary Sinus Grafting: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Biomed Res Int* doi:10.1155/2017/9489825.
238. Theodoro LH, Rocha GS, Ribeiro VL, Sakakura CE, Neto JMD, Garcia VG, Ervolino E, Marcantonio E. (2018) Bone Formed After Maxillary Sinus Floor Augmentation by Bone Autografting With Hydroxyapatite and Low-Level Laser Therapy: A Randomized Controlled Trial With Histomorphometrical and Immunohistochemical Analyses. *Implant Dent*, 27: 547-554.
239. Torres J, Tamimi F, Martinez PP, Alkhraisat MH, Linares R, Hernández G, Torres-Macho J, López-Cabarcos E. (2009) Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: A randomized-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 36: 677-687.
240. Wagner W, Wiltfang J, Pistner H, Yildirim M, Ploder B, Chapman M, Schiestl N, Hantak E. (2012) Bone formation with a biphasic calcium phosphate combined with fibrin sealant in maxillary sinus floor elevation for delayed dental implant. *Clin Oral Implan Res*, 23: 1112-1117.
241. Wildburger A, Payer M, Jakse N, Strunk D, Etchard-Liechtenstein N, Sauerbier S. (2014) Impact of autogenous concentrated bone marrow aspirate on bone regeneration after sinus floor augmentation with a bovine bone substitute - a split-mouth pilot study. *Clin Oral Implan Res*, 25: 1175-1181.
242. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. (2003) Sinus floor augmentation with β -tricalciumphosphate (β -TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implan Res*, 14: 213-218.
243. Zerbo IR, Zijdeveld SA, de Boer A, Bronckers A, de Lange G, ten Bruggenkate CM, Burger EH. (2004) Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin Oral Implan Res*, 15: 724-732.
244. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. (2012) Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with

- deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. *J Cranio Maxill Surg*, 40: 321-328.
245. Canullo L, Dellavia C. (2009) Sinus lift using a nanocrystalline hydroxyapatite silica gel in severely resorbed maxillae: Histological preliminary study. *Clin Implant Dent R*, 11: e7-e13.
 246. Kohal RJ, Gubik S, Strohl C, Stampf S, Bächle M, Hürtle AA, Patzelt SB. (2015) Effect of two different healing times on the mineralization of newly formed bone using a bovine bone substitute in sinus floor augmentation: a randomized, controlled, clinical and histological investigation. *J Clin Periodontol*, 42: 1052-1059.
 247. Olgun E, Ozkan SY, Atmaca HT, Yalim M, Hendek MK. (2018) Comparison of the clinical, radiographic, and histological effects of titanium-prepared platelet rich fibrin to allograft materials in sinus-lifting procedures. *J Investig Clin Dent*, 9: e12347.
 248. Pichotano EC, de Molon RS, de Souza RV, Austin RS, Marcantonio E, Zandim-Barcelos DL. (2019) Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent R*, 21: 253-262.
 249. Amoian B, Seyedmajidi M, Safipor H, Ebrahimipour S. (2016) Histologic and histomorphometric evaluation of two grafting materials Cenobone and ITB-MBA in open sinus lift surgery. *J Int Soc Prev Community Dent*, 6: 480-486.
 250. Butz F, Bächle M, Ofer M, Marquardt K, Kohal RJ. (2011) Sinus Augmentation with Bovine Hydroxyapatite/ Synthetic Peptide in a Sodium Hyaluronate Carrier (PepGen P-15 Putty): A Clinical Investigation of Different Healing Times. *Int J Oral Max Impl*, 26: 1317-1323.
 251. Calasans-Maia MD, Mourao C, Alves A, Sartoretto SC, de Uzeda M, Granjeiro JM. (2015) Maxillary Sinus Augmentation with a New Xenograft: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Implant Dent R*, 17: E586-E593.
 252. Chackartchi T, Iezzi G, Goldstein M, Klinger A, Soskolne A, Piattelli A, Shapira L. (2011) Sinus floor augmentation using large (1-2mm) or small (0.25-1mm) bovine bone mineral particles: A prospective, intra-individual controlled clinical,

- micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implan Res*, 22: 473-480.
253. Choi SY, Jang YJ, Choi JY, Jeong JH, Kwon TG. (2013) Histomorphometric analysis of sinus augmentation using bovine bone mineral with two different resorbable membranes. *Clin Oral Implan Res*, 24: 68-74.
 254. Fienitz T, Moses O, Klemm C, Happe A, Ferrari D, Kreppel M, Ormianer Z, Gal M, Rothamel D. (2017) Histological and radiological evaluation of sintered and non-sintered deproteinized bovine bone substitute materials in sinus augmentation procedures. A prospective, randomized-controlled, clinical multicenter study. *Clin Oral Invest*, 21: 787-794.
 255. Garcia-Denche JT, Wu XX, Martinez PP, Eimar H, Ikbali DJA, Hernandez G, Lopez-Cabarcos E, Fernandez-Tresguerres I, Tamimi F. (2013) Membranes over the lateral window in sinus augmentation procedures: a two-arm and split-mouth randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*, 40: 1043-1051.
 256. Gonshor A, McAllister BS, Wallace SS, Prasad H. (2011) Histologic and histomorphometric evaluation of an allograft stem cell-based matrix sinus augmentation procedure. *Int J Oral Max Impl*, 26: 123-131.
 257. Knabe C, Khattab DA, Kluk E, Struck R, Stiller M. (2017) Effect of a particulate and a putty-like tricalcium phosphate-based bone-grafting material on bone formation, volume stability and osteogenic marker expression after bilateral sinus floor augmentation in humans. *J Funct Biomater*, 8.
 258. Knabe C, Koch C, Rack A, Stiller M. (2008) Effect of β -tricalcium phosphate particles with varying porosity on osteogenesis after sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials*, 29: 2249-2258.
 259. Monje A, O'Valle F, Monje-Gil F, Ortega-Oller I, Mesa F, Hom-Lay W, Galindo-Moreno P. (2017) Cellular, Vascular, and Histomorphometric Outcomes of Solvent-Dehydrated vs Freeze-Dried Allogeneic Graft for Maxillary Sinus Augmentation: A Randomized Case Series. *Int J Oral Max Impl*, 32: 121-127.
 260. Panagiotou D, Karaca EO, Ipci SD, Cakar G, Olgac V, Yilmaz S. (2015) Comparison of two different xenografts in bilateral sinus augmentation: Radiographic and histologic findings. *Quintessence Int*, 46: 611-619.

261. Pang KM, Lee JK, Choi SH, Kim YK, Kim BJ, Lee JH. (2019) Maxillary Sinus Augmentation With Calcium Phosphate Double-Coated Anorganic Bovine Bone: Comparative Multicenter Randomized Clinical Trial With Histological and Radiographic Evaluation. *Implant Dent*, 28: 39-45.
262. Pebe PJ, Ramos A, Beovide AV, Borgia G, Ravecca T. (2017) A randomized clinical trial comparing two particle sizes in lateral window sinus lift with deproteinized bovine bone mineral: clinical and histological results. *Odontoestomatologia*, 19.
263. Stiller M, Kluk E, Bohner M, Lopez-Heredia MA, Müller-Mai C, Knabe C. (2014) Performance of β -tricalcium phosphate granules and putty, bone grafting materials after bilateral sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials*, 35: 3154-3163.
264. Ahmet S, Gultekin BA, Karabuda ZC, Olgac V. (2016) Two Composite Bone Graft Substitutes for Maxillary Sinus Floor Augmentation: Histological, Histomorphometric, and Radiographic Analyses. *Implant Dent*, 25: 313-321.
265. Dogan E, Dursun E, Tosun E, Bilgic E, Akman AC, Orhan K, Celik HH, Korkusuz P, Caglayan F. (2017) Evaluation of hyaluronic matrix efficacy in sinus augmentation: a randomized-controlled histomorphometric and micro-computed tomography analysis. *Int J Oral Max Surg*, 46: 931-937.
266. Koch FP, Becker J, Terheyden H, Capsius B, Wagner W. (2010) A prospective, randomized pilot study on the safety and efficacy of recombinant human growth and differentiation factor-5 coated onto β -tricalcium phosphate for sinus lift augmentation. *Clin Oral Implan Res*, 21: 1301-1308.
267. Alayan J, Vaquette C, Farah C, Ivanovski S. (2016) A histomorphometric assessment of collagen-stabilized anorganic bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation - a prospective clinical trial. *Clin Oral Implan Res*, 27: 850-858.
268. Cassetta M, Perrotti V, Calasso S, Piattelli A, Sinjari B, Iezzi G. (2015) Bone formation in sinus augmentation procedures using autologous bone, porcine bone, and a 50 : 50 mixture: a human clinical and histological evaluation at 2 months. *Clin Oral Implan Res*, 26: 1180-1184.

269. Crespi R, Mariani E, Benasciutti E, Capparè P, Cenci S, Gherlone E. (2009) Magnesium-enriched hydroxyapatite versus autologous bone in maxillary sinus grafting: combining histomorphometry with osteoblast gene expression profiles ex vivo. *J Periodontol*, 80: 586-593.
270. Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. (2013) Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann® BoneCeramic, Bio-Oss®, Puros®, and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implan Res*, 24: 576-585.
271. Shirmohammadi A, Roshangar L, Chitsazi MT, Pourabbas R, Faramarzie M, Rahmanpour N. (2014) Comparative Study on the Efficacy of Anorganic Bovine Bone (Bio-Oss) and Nanocrystalline Hydroxyapatite (Ostim) in Maxillary Sinus Floor Augmentation. *Int Sch Res Notices*, 2014: 967091.
272. Kolerman R, Nissan J, Rahmanov M, Calvo-Guirado JL, Green NT, Tal H. (2019) Sinus augmentation analysis of the gradient of graft consolidation: a split-mouth histomorphometric study. *Clin Oral Invest*, 23: 3397-3406.
273. Kolerman R, Nissan J, Rahmanov M, Vered H, Cohen O, Tal H. (2017) Comparison between mineralized cancellous bone allograft and an alloplast material for sinus augmentation: A split mouth histomorphometric study. *Clin Implant Dent R*, 19: 812-820.
274. Kolerman R, Samorodnitzky-Naveh GR, Barnea E, Tal H. (2012) Histomorphometric analysis of newly formed bone after bilateral maxillary sinus augmentation using two different osteoconductive materials and internal collagen membrane. *Int J Periodont Rest*, 32: e21-28.
275. Tosta M, Cortes ARG, Correa L, Pinto DD, Tumenas I, Katchburian E. (2013) Histologic and histomorphometric evaluation of a synthetic bone substitute for maxillary sinus grafting in humans. *Clin Oral Implan Res*, 24: 866-870.
276. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. (1998) Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Max Impl*, 13 Suppl: 11-45.
277. Al-Moraissi EA, Alkhutari AS, Abotaleb B, Altairi NH, Del Fabbro M. (2020) Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive

- bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int J Oral Max Surg*, 49: 107-120.
278. Avila-Ortiz G, Neiva R, Galindo-Moreno P, Rudek I, Benavides E, Wang HL. (2012) Analysis of the influence of residual alveolar bone height on sinus augmentation outcomes. *Clin Oral Implan Res*, 23: 1082-1088.
 279. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, Guyatt GH. Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (szerk.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019.
 280. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, Dipalma G, Pacifici L, Inchingolo F. (2012) Platelet rich fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: Clinical and histological evaluations. *Int J Med Sci*, 9: 872-880.
 281. Precheur HV. (2007) Bone graft materials. *Dent Clin North Am*, 51: 729-746, viii.
 282. Horváthy DB, Vác G, Szabó T, Szigyártó IC, Toró I, Vámos B, Hornyák I, Renner K, Klára T, Szabó BT, Dobó-Nagy C, Doros A, Lacza Z. (2016) Serum albumin coating of demineralized bone matrix results in stronger new bone formation. *J Biomed Mater Res B*, 104: 126-132.
 283. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med O*, 101: 299-303.
 284. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, Schwarz F, Choukroun J, Sader R. (2018) Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? *J Oral Implantol*, 44: 471-492.
 285. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J. (2014) Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*, 40: 679-689.

286. Maria Soardi C, Spinato S, Zaffe D, Wang H-L. (2011) Atrophic maxillary floor augmentation by mineralized human bone allograft in sinuses of different size: an histologic and histomorphometric analysis. *Clin Oral Implan Res*, 22: 560-566.
287. Al-Nawas B, Krummenauer F, Büchter A, Kleinheinz J, Neukam F, Petrin G, Schlegel KA, Weingart D, Wagner W. (2013) Multicenter randomized clinical trial: early loading of implants in maxillary bone. *Clin Implant Dent R*, 15: 625-636.
288. Balleri P, Cozzolino A, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. (2002) Stability measurements of osseointegrated implants using Osstell in partially edentulous jaws after 1 year of loading: a pilot study. *Clin Implant Dent R*, 4: 128-132.
289. Huang HM, Chee TJ, Lew WZ, Feng SW. (2020) Modified surgical drilling protocols influence osseointegration performance and predict value of implant stability parameters during implant healing process. *Clin Oral Invest*, 24: 3445-3455.
290. Andersson P, Pagliani L, Verrocchi D, Volpe S, Sahlin H, Sennerby L. (2019) Factors Influencing Resonance Frequency Analysis (RFA) Measurements and 5-Year Survival of Neoss Dental Implants. *Int J Dent*, 2019: 3209872.
291. Mathieu V, Vayron R, Richard G, Lambert G, Naili S, Meningaud JP, Haiat G. (2014) Biomechanical determinants of the stability of dental implants: influence of the bone-implant interface properties. *J Biomech*, 47: 3-13.
292. Gao X, Fraulob M, Haiat G. (2019) Biomechanical behaviours of the bone-implant interface: a review. *J R Soc Interface*, 16: 20190259.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Trimmel B, Gede N, Hegyi P, Szakács Z, Mezey G A, Varga E, Kivovics M, Hanák L, Rumbus Z, Szabó G. (2021) Relative performance of various biomaterials used for maxillary sinus augmentation. A Bayesian network meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 32: 2: 135-153. **IF: 5,977**

Trimmel B, Gyulai-Gaál S, Kivovics M, Jákob N P, Hegedűs C, Szabó B T, Dobó-Nagy C, Szabó G. (2021) Evaluation of the Histomorphometric and Micromorphometric Performance of a Serum Albumin-Coated Bone Allograft Combined with A-PRF for Early and Conventional Healing Protocols after Maxillary Sinus Augmentation: A Randomized Clinical Trial. *Materials*, 17: 9: 1810. **IF: 3,623**

10.2. A disszertációtól független közlemények

Minya F, Trimmel B, Simonffy L, Dobó-Nagy C, Gyulai-Gaál S. (2021) 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: 5: 26116-26120.

Minya F, Trimmel B, Simonffy L, Gyulai-Gaál S, Lacza Z, Dobó-Nagy C. (2021) Alveolar preservation with albumin and gentamycin-coated allograft after third molar tooth removal. *Applied Sciences-Basel*, 11: 2: 586. **IF: 2,679**

Trimmel B, Nagy Z, Gyulai-Gaál S. (2021) Új terápiás lehetőségek odontomák kezelésében: Esetismertetés. *Fogorvosi Szemle*, 114: 1: 26-30.

Kivovics M, Szabó B T, Németh O, Iványi D, Trimmel B, Szmirnova I, Orhan K, Mijiritsky E, Szabó G, Dobó-Nagy C. (2020) Comparison between Micro-Computed Tomography and Cone-Beam Computed Tomography in the Assessment of Bone Quality

and a Long-Term Volumetric Study of the Augmented Sinus Grafted with an Albumin Impregnated Allograft. *Journal of Clinical Medicine*, 9: 2: 303. **IF: 4,241**

Simonffy L, Minya F, Trimmel B, Lacza Z, Dobó-Nagy C. (2020) 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: 2: 297-304. **IF: 2,804**

Gyulai-Gaál Sz, Minya F, Trimmel B, Simonffy L. (2019) Az implantológia helye a fogcsírahiányos esetek ellátásában. *Fogorvosi Szemle*, 112: 3: 77-81.

Jobbágy-Óvári G, Páska C, Stiedl P, Trimmel B, Hontvári D, Soós B, Hermann P, Tóth Z, Kerekes-Máthé B, Nagy D, Szántó I, Nagy Á, Martonosi M, Nagy K, Hadadi É, Szalai C, Hullám G, Temesi G, Antal P, Varga G, Tarján I. (2014) Complex analysis of multiple single nucleotide polymorphisms as putative risk factors of tooth agenesis in the Hungarian population. *Acta Odontologica Scandinavica*, 72: 3: 216-227. **IF: 1,030**

11. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönettel tartozom Dr. Szabó György professor emeritusnak, témavezetőmnek, akihez mindig fordulhattam kérdéseimmel a Ph.D. képzésem során. Bizalma, támogatása és tanácsai sokat jelentettek számomra a vizsgálatok kivitelezésében, a publikációk és a disszertáció megírásában. Szerencsésnek érzem magam, hogy vállalta témavezetésemet, és az elmúlt évek során együtt dolgozhattam vele.

Hálával tartozom Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs egyetemi docensnek, közvetlen munkahelyi vezetőmnek, aki harmadéves hallgató korom óta mentorálja szájsebészeti pályafutásomat, és akire az elmúlt több mint 10 év során mind emberileg, mind szakmailag támaszkodhattam.

Köszönöm Dr. Dobó-Nagy Csaba egyetemi tanárnak, tanszékvezetőmnek a mikromorfometriai vizsgálatokban nyújtott segítségét és a publikációk megjelenésének támogatását.

Köszönöm Dr. Hegedűs Csaba egyetemi tanárnak a mikroCT képanyagok elkészítésében nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom Dr. Hegyi Péter egyetemi tanárnak és az általa vezetett pécsi Transzlációs Medicina Intézet munkatársainak, a metaanalízis elvégzéséhez szükséges képzésért, valamint a vizsgálatok kivitelezésében nyújtott technikai és a közlemény megírásában nyújtott szakmai segítségért.

Köszönöm valamennyi társszerzőmnek a közös munkát, akik nélkül a publikációim nem jelenhettek volna meg.

Köszönettel tartozom közvetlen munkatársaimnak, hogy a klinikai vizsgálatok során mindig rendelkezésemre álltak, segítették munkámat.

Ezúton is szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet családomnak és feleségemnek, hogy ebben a hosszú és sokszor küzdelmes időszakban végig mellettem álltak és támogattak. Feltétlen szeretetük, mérhetetlen elfogadásuk és önzetlen támogatásuk valamennyi elért eredményemben tükröződik.