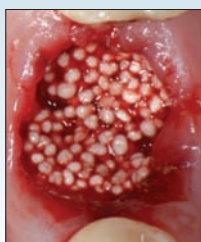


Synthetic bone grafts in contemporary Oral Surgery and Implantology. Newest developments and perspectives



M. Leventis¹, P. Fairbairn², R. Horowitz³, D. Kalyvas⁴

An important field of contemporary oral surgery and implantology is the management of osseous defects and the preservation or augmentation of the alveolar ridge after dental extractions. Such measures involve the use of a wide variety of bone substitutes, barrier membranes and biologically active materials and several different surgical methods have been proposed. Allografts, xenografts and synthetic materials have been extensively used and documented and it is important that these bone substitutes, according to their origin, chemical composition and biomechanical properties, show distinct biological behavior regarding graft resorption and new bone formation. This affects not only the volume but also the quality of the newly-formed hard tissue, which is characterized by the bone architecture and the amount of vital bone, connective tissue and residual graft it contains. Synthetic bone grafts represent a broad category of biocompatible alloplastic bone substitutes and among them ceramic calcium phosphates are the most used, particularly in the form of beta tricalcium phosphate. Recent studies show how these synthetic grafts not only serve as a three-dimensional scaffold, but also can promote actively the osteoinduction in bone regeneration. Adding to beta tricalcium phosphate other synthetic materials like calcium sulfate or polymers can enhance the handling properties of the graft and produce an in situ hardening, stable and at the same time porous bone substitute that serves as a scaffold for bone regeneration. From a clinical perspective, a self-stabilizing graft may greatly reduce the need for membranes, resulting in shortened, less expensive and simplified surgical approaches. The two typical cases described in this publication, highlight and explain the rationale, the advantages and the use of absorbable in situ hardening synthetic grafts in contemporary clinical practice

Key words: synthetic bone grafts, osteoconduction, osteoinduction

Odontostomatological Progress 2017, 71 (2): 222-235

1. DDS, MS, PhD
2. BDS
3. DDS
4. DDS, Dr.Dent

Department of Periodontology and Implant Dentistry, School of Dentistry, University of Detroit Mercy.
Department of Periodontics, Implant Dentistry, and Oral Surgery, New York University College of Dentistry.

Συνδετικά οστικά μοσχεύματα στη σύγχρονη Χειρουργική Στόματος και Εμφυτευματολογία. Νεότερα δεδομένα και προοπτικές



Μ. Λεβέντης¹, P. Fairbairn², R. Horowitz², Δ. Καλύβας³

Σημαντικό πεδίο της σύγχρονης Χειρουργικής του Στόματος και Εμφυτευματολογίας αποτελεί η αποκατάσταση οστικών ελλειμμάτων και ο περιορισμός της απορρόφησης ή η αύξηση των διαστάσεων της φατνιακής ακρολοφίας μετά από εξαγωγές. Για το σκοπό αυτό ποικίλα οστικά μοσχεύματα, μεμβράνες αποκλεισμού, βιολογικά ενεργά υλικά και αυξητικοί παράγοντες βρίσκουν εφαρμογή, ενώ πολυάριθμα διαφορετικά χειρουργικά πρωτόκολλα έχουν προταθεί. Μεταξύ των οστικών μοσχευμάτων, αλλομοσχεύματα, ξενομοσχεύματα και συνθετικά υλικά έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί και τεκμηριωθεί. Είναι σημαντικό πως τα οστικά αυτά υποκατάστατα, ανάλογα με την προέλευση και τη χημική τους δομή, παρουσιάζουν ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά σχετικά με το βαθμό απορρόφησής τους και την παραγωγή νέου οστού. Αυτό μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο τον όγκο, αλλά και την ποιότητα του νεοσχηματιζόμενου οστίτη ιστού, η οποία ποιότητα σχετίζεται με την αρχιτεκτονική και την περιεκτικότητα του ιστού σε ζωντανό οστόν, συνδετικό ιστό και υπολειμματικό μόσχευμα. Τα συνθετικά οστικά μοσχεύματα αποτελούν μια ευρεία κατηγορία αλλοπλαστικών βιοσυμβατών οστικών υποκατάστατων, και μεταξύ αυτών τα κεραμικά φωσφορικού ασβεστίου αποτελούν τα πλέον χρησιμοποιούμενα, κυρίως με τη μορφή του β φωσφορικού τριασβεστίου. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν πως τα συνθετικά αυτά μοσχεύματα δεν χρησιμεύουν μόνο ως ένα τρισδιάστατο κενό, αλλά παράλληλα μπορούν να προάγουν ενεργητικά και την οστεοεπαγωγή κατά την οστική αναγέννηση. Η προσθήκη άλλων συνθετικών υλικών, όπως θειικού ασβεστίου ή πολυμερών, μπορεί να βελτιώσει τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του β φωσφορικού τριασβεστίου, επιτρέποντας απλοποιημένες και λιγότερο επεμβατικές τεχνικές. Οι δύο χαρακτηριστικές περιπτώσεις που περιγράφονται στην παρούσα δημοσίευση υπογραμμίζουν και επεξηγούν το σκεπτικό, τα πλεονεκτήματα και τον τρόπο χρήσης απορροφήσιμων *in situ* σκληρυνόμενων συνθετικών μοσχευμάτων στη σύγχρονη κλινική πράξη.

Λέξεις ευρετηρίου: συνθετικά οστικά μοσχεύματα, οστεοκαθοδήγηση, οστεοεπαγωγή

Οδοντοστοματολογική Πρόοδος 2017, 71 (2): 222-235

1. Οδοντίατρος, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ
2. Visiting Professor
3. Αναπληρωτής Καθηγητής

Department of Periodontology and Implant Dentistry, School of Dentistry, University of Detroit Mercy.
Department of Periodontics, Implant Dentistry, and Oral Surgery, New York University College of Dentistry.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη σύγχρονη Χειρουργική Στόματος και Εμφυτευματολογία η χρήση οστικών μοσχευμάτων ή οστικών υποκατάστατων είναι αναγκαία για την αντιμετώπιση ποικίλης αιτιολογίας οστικών ελλειμμάτων των γνάθων και την αποτελεσματική αποκατάσταση της μερικής ή ολικής νωδότητας με οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα.

Αναμφίβολα, η απλή ή χειρουργική εξαγωγή των δοντιών αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία πρόκλησης οστικών ελλειμμάτων στην καθημερινή κλινική πράξη. Κλινικές και πειραματικές έρευνες έχουν καταδείξει ότι η εξαγωγή ενός ή περισσότερων δοντιών επιφέρει πάντοτε ατροφία της φατνιακής ακρολοφίας με απώλεια των σκληρών αλλά και των μαλακών ιστών στην περιοχή.^{1,2} Μελέτες σε ασθενείς φανερώνουν οριζόντια απορρόφηση του οστού 29-63% σε οριζόντιο επίπεδο και 11-22% στην κάθετη διάσταση, με τις μεταβολές αυτές να λαμβάνουν χώρα κυρίως εντός των πρώτων 6-12 μηνών μετά την αφαίρεση του δοντιού.³ Από κλινική άποψη, η απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας καθιστά δύσκολη και περίπλοκη τη μετέπειτα σωστή τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων, με συνέπεια η τελική αποκατάσταση του ασθενούς να υπολείπεται ως προς την αισθητική, τη λειτουργικότητα ή τη βιολογία.⁴

Σε μια προσπάθεια να περιοριστεί η μετεξαστική απορρόφηση της ακρολοφίας, έχουν προταθεί πολυάριθμα χειρουργικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν τη χρήση μιας μεγάλης ποικιλίας οστικών μοσχευμάτων, μεμβρανών αποκλεισμού και βιολογικών παραγόντων.⁵ Η άμεση πλήρωση του μετεξαστικού φατνίου με οστικό μόσχευμα (alveolar ridge preservation, socket preservation, socket grafting) αποτελεί πλέον μια τεκμηριωμένη και προβλέψιμη μέθοδο που αποσκοπεί στον περιορισμό της απορ-

ρόφησης και στη διατήρηση των σκληρών και μαλακών μορίων της ακρολοφίας, καθώς και στην ταυτόχρονη ενίσχυση και προαγωγή της οστικής αναγέννησης στην περιοχή.⁶ Παρά την πλούσια βιβλιογραφία, τα έως σήμερα ερευνητικά δεδομένα δεν επαρκούν ώστε να διατυπωθεί με σαφήνεια ποιο οστικό μόσχευμα είναι το πλέον κατάλληλο για το σκοπό αυτό, καθώς και να διευκρινισθεί κατά πόσον είναι χρήσιμη η επιπλέον χρήση μεμβρανών αποκλεισμού και η κατά πρώτο σκοπό κάλυψη του φατνίου με κρημνό.^{2,7,8}

Παράλληλα, η διατήρηση της ακρολοφίας μπορεί να επιτευχθεί μέσω της άμεσης (immediate placement) ή μεθυστερης (immediate-delayed/early placement) τοποθέτησης του οστεοενσωματούμενου εμφυτεύματος εντός του μετεξαστικού φατνίου και της ταυτόχρονης οστικής ανάπλασης με κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση. Οι τεχνικές αυτές παρουσιάζουν αντίστοιχα υψηλά ποσοστά επιτυχίας σε σχέση με εμφυτεύματα που τοποθετούνται όψιμα σε επουλωμένες θέσεις, ενώ, όταν εφαρμοσθούν σωστά, φαίνεται ότι οδηγούν προβλέψιμα σε βέλτιστα αποτελέσματα.^{9,10} Ποικίλα οστικά μοσχεύματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να πληρωθεί ο χώρος μεταξύ της επιφάνειας του εμφυτεύματος και των τοιχωμάτων του μετεξαστικού φατνίου (η διάμετρος του εμφυτεύματος είναι σημαντικά μικρότερη από το εύρος του φατνίου και το εμφύτευμα πρέπει να τοποθετείται σε υπερώια/γλωσσική θέση σε σχέση με τη ρίζα του δοντιού), αλλά και να αντιμετωπισθούν πιθανά συνυπάρχοντα οστικά ελλείμματα.¹¹⁻¹³

Στις μέρες μας ο κλινικός έχει στη διάθεσή του μία πλειάδα οστικών μοσχευμάτων (αυτόλογα, αλλογενή, συνθετικά/αλλοπλαστικά, ξενομοσχεύματα), με την κάθε κατηγορία να χαρακτηρίζεται από ξεχωριστά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.⁶⁻⁸ Σύμφωνα με τους Yip και συν. (2015) το ιδανικό

οστικό μόσχευμα θα πρέπει να έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Θα πρέπει να είναι οστεοκαθοδηγητικό (osteochonductive), οστεοεπαγωγικό (osteoinductive) και βιοσυμβατό (biocompatible). Επίσης, είναι σημαντικό να είναι πλήρως απορροφήσιμο και να διαθέτει κατάλληλη ταχύτητα απορρόφησης σε σχέση με την ταχύτητα παραγωγής νέου οστού, ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να συμβάλλει στη διατήρηση του όγκου της οστικά αναγεννημένης περιοχής. Πέραν αυτών, θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από ικανοποιητικές μηχανικές ιδιότητες και να μην ενέχει τον κίνδυνο μετάδοσης μολυσματικών νόσων.¹⁴

Τα διάφορα οστικά μόσχευματα που χρησιμοποιούνται σήμερα για κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση, ανάλογα με την προέλευση και τη χημική τους σύνθεση, παρουσιάζουν ποικίλη και διακριτή συμπεριφορά ως προς το βαθμό και την ταχύτητα απορρόφησης τους, το οστεογενετικό δυναμικό τους και τις μηχανικές τους ιδιότητες. Το γεγονός αυτό επηρεάζει και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό όχι μόνο τον όγκο και τη σταθερότητα των διαστάσεων του σκληρού ιστού που θα παραχθεί, αλλά και την ποιότητα του νέου αυτού οστίτη ιστού. Θεωρητικά, αν ο στόχος της χρήσης των οστικών μόσχευμάτων είναι η οστική αναγέννηση (*regeneration*), είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν πλήρως απορροφήσιμα υλικά ώστε ο τελικός οστίτης ιστός που θα δημιουργηθεί να είναι όμοιος με τον απολεσθέντα ιστό, δίχως την παρουσία υπολειμματικού μόσχευματος. Η μόνιμη παρουσία μη απορροφήσιμου υπολειμματικού μόσχευματος θα επηρεάσει την αρχιτεκτονική του νέου ιστού και την αναλογία νεόπλαστου οστού εντός αυτού, με αποτέλεσμα την ατελή αναγέννηση (*incomplete regeneration*) του οστού.^{6,15} Παράλληλα, είναι πλέον απαραίτητο ο κλινικός να αξιολογεί σε κάθε περίπτωση και την ταλαιπωρία και το επίπεδο ικανοποίησης των ασθενών, όσον αφορά

στη νοσηρότητα που συνοδεύει τη λήψη αυτόλογων μόσχευμάτων σκληρών και μαλακών ιστών, και να επιλέγει προσεκτικά κατά το δυνατόν τις λιγότερο επεμβατικές μεθόδους.¹⁶

Τα συνθετικά οστικά μόσχευματα αποτελούν μια ευρεία κατηγορία αλλοπλαστικών βιοσυμβατών οστικών υποκατάστατων. Η χρήση των βιοϋλικών αυτών δεν ενέχει τον κίνδυνο μετάδοσης μολυσματικών νόσων, σε αντίθεση με τα αλλομοσχεύματα ή τα ξενομοσχεύματα, ενώ πλεονεκτούν έναντι των αυτόλογων μόσχευμάτων ως προς τη διαθεσιμότητά τους, η οποία είναι απεριόριστη, και τη μη ανάγκη επιπρόσθετης επέμβασης στον ασθενή για τη λήψη τους.¹⁷ Τα κεραμικά φωσφορικού ασβεστίου αποτελούν στις μέρες μας τα πλέον χρησιμοποιούμενα συνθετικά οστικά μόσχευματα, κυρίως με τη μορφή του β φωσφορικού τριασβεστίου (β-TCP).^{18,19} Τα οστικά μόσχευματα φωσφορικού ασβεστίου διαθέτουν οστεοκαθοδηγητικές ιδιότητες, μια και μπορούν να σχηματίσουν ένα δίκτυο στήριξης μέσα στο οποίο θα μεταναστεύσουν αγγεία και οστεοβλάστες από την περιβάλλουσα δέκτρια περιοχή. Παράλληλα, σύγχρονες μελέτες δείχνουν πως τα συνθετικά αυτά μόσχευματα δεν χρησιμεύουν μόνο ως ένα τρισδιάστατο ικρίωμα, αλλά παράλληλα μπορούν να προάγουν την οστεοεπαγωγή, καθώς και να ενισχύσουν ενεργητικά τη νεοαγγειογένεση.²⁰⁻²⁵ Οι Yuan και συν.,²⁰ μελετώντας διάφορα πορώδη μόσχευματα φωσφορικού ασβεστίου, συμπέραναν ότι τα υλικά αυτά, ανάλογα με τα φυσικοχημικά και δομικά χαρακτηριστικά τους, μπορούν *in vitro* να προκαλέσουν την οστεογενετική διαφοροποίηση αρχέγονων κυττάρων, ενώ *in vivo* να επιδείξουν την ίδια αποτελεσματικότητα στην αποκατάσταση ευμεγέθων οστικών ελλειμμάτων, σε σύγκριση με τα αυτόλογα οστικά μόσχευματα. Παράλληλα, *in vivo* εμφύτευση των κεραμικών αυτών υλικών σε ενδομυϊκές θέσεις μπορεί να προκαλέσει εξωσκελετική οστεο-

ποίηση, που φανερώνει οστεοεπαγωγικό δυναμικό. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χημική σύσταση καθώς και η μακρο- και μικρο-δομή των υλικών αυτών, παράμετροι που σχετίζονται με την απορρόφηση, την πορότητα και την αρχιτεκτονική των τεμαχιδίων του μοσχεύματος, και χάρη στη σύγχρονη τεχνολογία μπορούν λεπτομερώς να ελεγχθούν, να τροποποιηθούν και να αναλυθούν.²⁴ Φαίνεται πως, όσον αφορά στη χημική σύνθεση, τα κεραμικά β-TCP, που είναι τα πλέον βιοαπορροφήσιμα, εμφανίζουν ισχυρότερο οστεοεπαγωγικό δυναμικό σε σύγκριση με τον συνθετικό υδροξυαπατίτη ή τα διφασικά συνθετικά μοσχεύματα β-TCP/υδροξυαπατίτη, που διακρίνονται από σημαντικά βραδύτερο και χαμηλότερο ρυθμό απορρόφησης. Παράλληλα, όσον αφορά στα δομικά χαρακτηριστικά, όσο υψηλότερη η πορότητα και μικρότερο το μέγεθος των κόκκων του υλικού, τόσο αυξάνει η οστεοεπαγωγή.^{20,22}

Η σύγχρονη τεχνολογία επιτρέπει επίσης τη βελτίωση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των συνθετικών μοσχευμάτων φωσφορικού ασβεστίου μέσω της συνεπεξεργασίας τους με άλλα συνθετικά υλικά. Συγκεκριμένα, σημαντικές κλινικές παράμετροι, όπως είναι η ευκολία χειρισμού του συνθετικού μοσχεύματος, η σκληρότητα του υποστρώματος που σχηματίζει και η σταθερότητά του στη δέκτρια θέση, μπορούν να τροποποιηθούν όταν συνθετικά κοκκία β-TCP ή β-TCP/HA επικαλύπτονται με ένα λεπτό στρώμα πολυ(γαλακτικού-συν-γλυκολικού) οξέος (PLGA) ή αναμιγνύονται σε διάφορες αναλογίες με θειικό ασβέστιο.²⁶⁻³² Οι χημικές αυτές τροποποιήσεις καθιστούν τα υλικά εύπλαστα και εύκολα διαμορφώσιμα διεγχειρητικά κατά την τοποθέτησή τους, ενώ μετά την επαφή των κοκκίων με αίμα ή φυσιολογικό ορό μεταπίπτουν σε ένα *in situ* σκληρυνόμενο, σταθερό οστεοκαθοδηγητικό και οστεοεπαγωγικό ικρίωμα για οστική αναγέννηση. Από κλινική άποψη, ένα «αυτο-

σταθεροποιούμενο» συνθετικό μόσχευμα περιορίζει την αναγκαιότητα χρήσης μεμβρανών αποκλεισμού, άλλων πλεγμάτων ή βιολογικών παραγόντων (όπως PRP, PRF, PRGF) για το σκοπό αυτό, με αποτέλεσμα απλοποιημένες και λιγότερο επεμβατικές, δαπανηρές και χρονοβόρες χειρουργικές τεχνικές. Επιπλέον, η βελτιωμένη σταθερότητα σε όλη τη μάζα του μοσχεύματος ενδέχεται να βελτιώσει περαιτέρω την ποιότητα του οστού που θα αναγεννηθεί. Φαίνεται ότι μικρο-μετακινήσεις μεταξύ του οστού της δέκτριας θέσης και κάθε μοσχεύματος, αλλά και μικρο-κινητικότητα μεταξύ των κόκκων του υλικού, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη συνδετικού αντί οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα την αποτυχία της όλης διαδικασίας.³³⁻³⁶

Οι δύο χαρακτηριστικές, αλλά καθημερινές κλινικές περιπτώσεις που περιγράφονται στην παρούσα δημοσίευση υπογραμμίζουν και επεξηγούν το σκεπτικό, τα πλεονεκτήματα και τον τρόπο χρήσης απορροφήσιμων *in situ* σκληρυνόμενων συνθετικών μοσχευμάτων στη σύγχρονη Χειρουργική Στόματος και Εμφυτευματολογία.

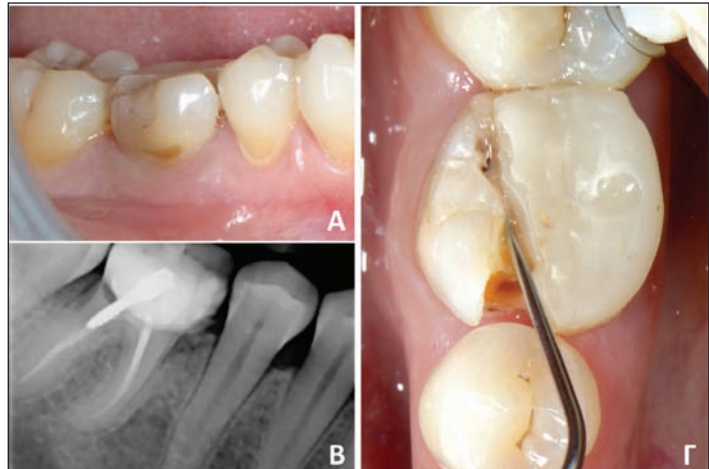
1^η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ: ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΦΑΤΝΙΑΚΗΣ ΑΚΡΟΛΟΦΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΑΠΩΤΕΡΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ

Γυναίκα ασθενής 29 ετών, καπνίστρια (< 10/ ημέρα), με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, προσήλθε για εξαγωγή του 46 λόγω μη αποκαταστάσιμου επιμήκους κατάγματος μύλης-ρίζας (εικ. 1). Μετά από ενδελεχή κλινικό και ακτινογραφικό έλεγχο αποφασίστηκε η εξαγωγή του 46 με ταυτόχρονη πλήρωση του φατνίου με οστικό μόσχευμα για διατήρηση της ακρολοφίας, και τοποθέτηση εμφυτεύματος 4 μήνες μετά.

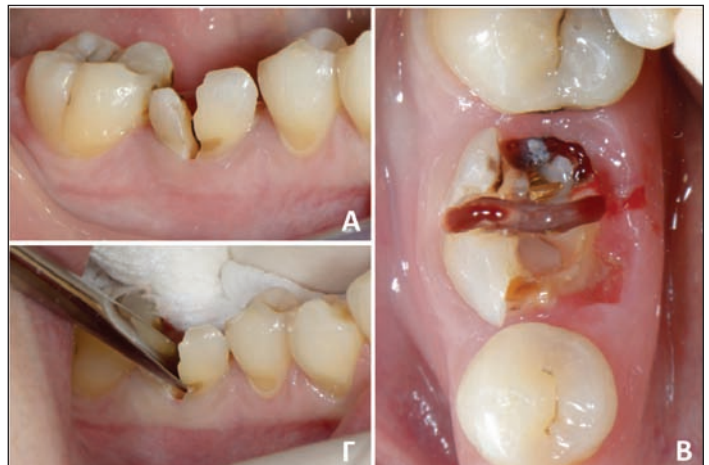
Υπό τοπική αναισθησία πραγματοποιήθηκε «ατραυματική» εξαγωγή με διαχωρισμό

των ριζών και προσεκτική κινητοποίηση και αφαίρεση κάθε ρίζας ξεχωριστά με τη χρήση περιτομών και λεπτών μοχλών (εικ. 2). Κατά τη διαδικασία αυτή πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να μη γίνει κάκωση των σκληρών και μαλακών μορίων παρειαικά, που μπορεί να επιφέρει μεγαλύτερη απορρόφηση της ακρολοφίας μετεξακτικά (εικ. 3Α). Στη συνέχεια το φατνίο αποξέστηκε ώστε να αφαιρεθούν όλα τα υπολείμματα φλεγμονώδους ιστού. Ο πλήρης καθαρισμός του φατνίου είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς η παραμονή μαλακών στοιχείων εντός του φατνίου, ιδιαίτερα αν τοποθετηθεί οστικό μόσχευμα, ενδέχεται να επιβραδύνει ή να εμποδίσει την οστική επούλωση της περιοχής. Για την πλήρωση του φατνίου (εικ. 3Β, 3Γ) χρησιμοποιήθηκε ένα *in situ* σκληρυνόμενο απορροφήσιμο συνθετικό οστικό μόσχευμα (GUIDOR *easy-graft* CLASSIC, Sunstar-Suisse SA, Etoy, Switzerland).

Το οστικό αυτό υποκατάστατο αποτελείται από κοκκία β-TCP, τα οποία είναι επικαλυμμένα με ένα λεπτό (10μm) στρώμα πολυμερούς PLGA και τοποθετημένα σε αποστειρωμένη πλαστική σύριγγα. Προ της τοποθέτησης του υλικού στο φατνίο, τα κοκκία του μοσχεύματος πρέπει να αναμιχθούν εντός της σύριγγας με τον παρεχόμενο υγρό καταλύτη (διάλυμα Ν-μεθυλο-2-πυρρολιδόνης), ο οποίος λιώνει το PLGA και μετατρέπει τα επικαλυμμένα κοκκία σε μια κολλώδη, εύπλαστη μάζα η οποία εύκολα τοποθετείται μέσω της σύριγγας και μπορεί να συμπυκνωθεί και να διαμορφωθεί με ένα εργαλείο ώστε να καταλάβει όλη την έκταση του φατνίου. Προσοχή πρέπει να δοθεί ώστε το υλικό να μην υπερκαλύψει το φατνίο, αλλά να συμπυκνωθεί 1-2 χιλιοστά χαμηλότερα των ορίων των οστικών τοιχωμάτων του φατνίου. Κατά την επαφή με το αίμα εντός του φατνίου απομακρύνεται η περίσσεια του καταλύτη και το υλικό μετατρέπεται εντός ολίγων λεπτών σε ένα σταθερό και σκληρό υπόστρωμα.

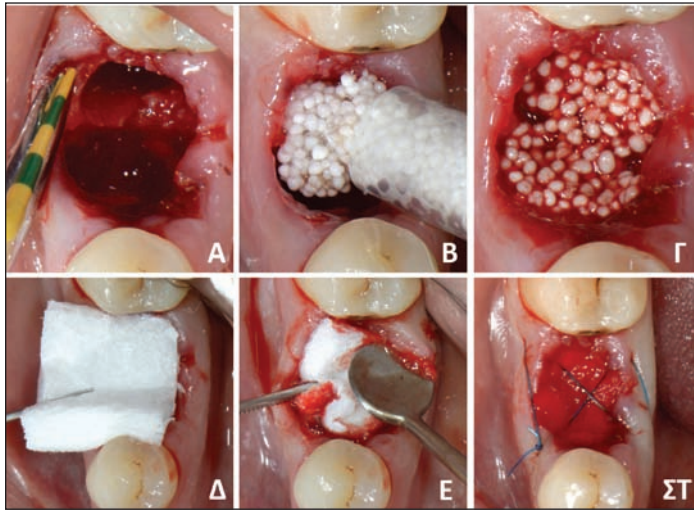


Εικόνα 1. Μη αποκαταστάσιμος πρώτος γομφίος της κάτω γνάθου αριστερά. Κλινική εικόνα (Α) και οπισθοφατνιακή ακτινογραφία (Β), ενώ μασητικά διακρίνεται το επίμηκες κάταγμα (Γ). Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷



Εικόνα 2. Μη χειρουργική εξαγωγή. Το δόντι διχοτομήθηκε (Α, Β) και κάθε ρίζα αφαιρέθηκε ξεχωριστά (Γ), ώστε να ελαχιστοποιηθεί η κάκωση των γύρω σκληρών και μαλακών μορίων. Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷

Μετά την πλήρωση της μετεξακτικής θέσης του 46 με το οστικό υποκατάστατο και αφού ελέγχθηκε η σκλήρυνση του υλικού, η περιοχή καλύφθηκε με αιμοστατικό σπόγγο κολλαγόνου (Jason® collagen fleece, botissdental GmbH, Berlin, Germany) και ένα ράμμα 5/0 (Seralon® Serag-Wiessner KG, Naila, Γερμανία) δίκην «8» τοποθετήθηκε μασητικά για τη σταθεροποίηση του κολλαγόνου και των περιφερικών μαλακών μορίων (εικ. 3Δ-ΣΤ). Η περιοχή



Εικόνα 3. Διακρίνεται η διατήρηση του παρεϊακού οστικού πετάλου (Α), ενώ στη συνέχεια το φατνίο πληρώθηκε με in situ σκληρυνόμενο συνθετικό οστικό μόσχευμα β-TCP/PLGA (Β,Γ). Η περιοχή καλύφθηκε με σπόγγο κολλαγόνου (Δ,Ε) και τοποθέτηση ράμματος δίκην «8» (ΣΤ). Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷



Εικόνα 4. Κατά δεύτερο σκοπό επούλωση της περιοχής. Κλινική εικόνα 2 εβδομάδες μετά την εξαγωγή (Α, Β). Το υπόστρωμα που δημιούργησε το συνθετικό μόσχευμα παραμένει σταθερό, αν και εκτεθειμένο στο στοματικό περιβάλλον, επιτρέποντας τη σταδιακή κάλυψή του με νεόπλαστο επιθήλιο. Μετά από 4 μήνες η περιοχή έχει καλυφθεί από νεόπλαστο κερατινοποιημένο επιθήλιο (Γ). Οι διαστάσεις και η αρχιτεκτονική της ακρολοφίας έχουν επαρκώς διατηρηθεί, ενώ διατηρήθηκαν τα παρεϊακά προσπεφυκτά ούλα και δεν διαταράχθηκε η θέση της ουλοπαρειαικής αύλακας. Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷

έμεινε ακάλυπτη ώστε να επούλωθεί σταδιακά κατά δεύτερο σκοπό, ενώ δεν χρησιμοποιήθηκε κάποιου είδους προσωρινή προσθετική εργασία. Στην ασθενή δόθηκαν οδηγίες και συνταγογραφήθηκαν παυσίπονα (παρακεταμόλη 500mg κάθε 6 ώρες για 2 ημέρες) και αντιβίωση (αμοξυκιλλίνη 500mg κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες).

Η μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς υπήρξε ομαλή, δίχως επιπλοκές. Οι εμβιομηχανικές ιδιότητες και η σταθερότητα του μοσχεύματος επέτρεψαν τη σταδιακή κάλυψη της περιοχής μασητικά με νεόπλαστο επιθήλιο από την περιφέρεια του μοσχευμένου φατνίου (εικ. 4Α, 4Β), ώστε 4 μήνες μετά η περιοχή είχε πλήρως καλυφθεί με νεόπλαστο κερατινοποιημένο επιθήλιο (εικ. 4Γ). Σε αυτό το χρονικό σημείο η κλινική εξέταση έδειξε επίσης πως ο όγκος και η αρχιτεκτονική της ακρολοφίας είχαν διατηρηθεί επαρκώς, ενώ η ακτινογραφική εξέταση έδειξε την πλήρωση του φατνίου με νεόπλαστο οστόν. Για την τοποθέτηση του εμφυτεύματος πραγματοποιήθηκε αναπέταση κρημνού ολικού πάχους που αποκάλυψε την παρουσία επαρκούς ποσότητας νεόπλαστων σκληρών μορίων, ενώ υπολειμματικά κοκκία του μοσχεύματος ήταν ορατά, ενσωματωμένα και σε συνέχεια με τον αναγεννημένο οστικό ιστό (εικ. 5Α, 5Β). Πριν από την τοποθέτηση του εμφυτεύματος, λήφθηκε με φρέζα trephine βιοψία οστού (εικ. 5Γ, 5Δ), η οποία εστάλη για ιστολογική και ιστομορφομετρική ανάλυση. Στη συνέχεια ολοκληρώθηκαν τα στάδια τρυπανισμού και τοποθετήθηκε στην κατάλληλη τριδιάστατη θέση το οστεοενσωματωμένο εμφύτευμα (NobelReplace™ Tapered, NobelBiocare, Göteborg, Sweden) διαμέτρου 5,0 mm και μήκους 10,0 mm (εικ. 5Ε, 5ΣΤ). Η αρχική σταθερότητα του εμφυτεύματος ήταν υψηλή, καθώς η τελική ροπή κοχλίωσης ήταν 50Ncm και η μέτρηση ISQ ήταν 79 (Osstell ISQ™, Göteborg, Sweden). Ο κρημνός επανατο-

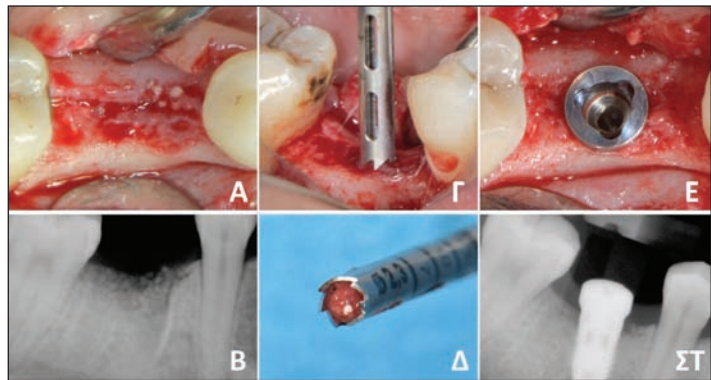
ποθετήθηκε και έγινε συρραφή και σύγκλιση του τραύματος κατά πρώτο σκοπό, ενώ 2 μήνες μετά έγινε η αποκάλυψη του εμφυτεύματος και ολοκληρώθηκε η προσθετική επιεμφυτευματική αποκατάσταση, οδηγώντας σε ένα πολύ ικανοποιητικό τελικό αποτέλεσμα (εικ. 6).

Η ιστολογική ανάλυση της οστικής βιοψίας έδειξε έντονη οστική αναγέννηση και σχηματισμό νεόπλαστων οστικών δοκίδων. Υπολειμματικά τεμαχίδια του μοσχεύματος περιβάλλονταν ή ήταν σε επαφή με νεόπλαστο οστόν, ενώ ο συνδετικός ιστός δεν παρουσίαζε στοιχεία φλεγμονής (εικ. 7). Η ιστομορφομετρική ανάλυση φανέρωσε πως η περιοχή αποτελείται από 40,5% νεόπλαστο οστόν, 7,2% υπολειμματικό μόσχευμα και 52,3% συνδετικό ιστό.

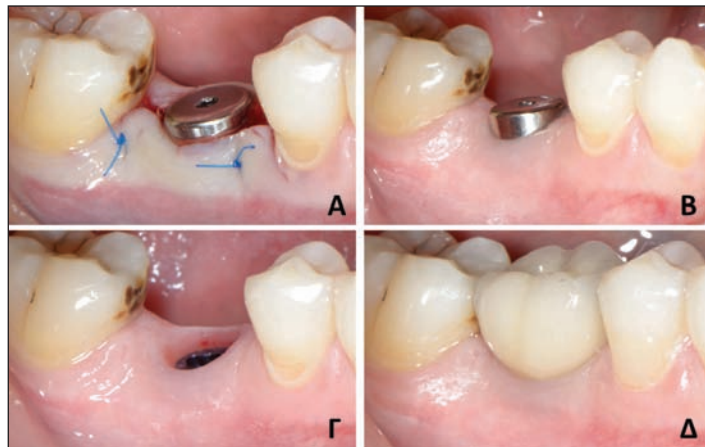
2η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ: ΜΕΘΥΣΤΕΡΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΠΛΑΣΗ

Άνδρας ασθενής 26 ετών, καπνιστής (< 10/ ημέρα), με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, προσήλθε για εξαγωγή του 11 λόγω εκτεταμένης εξωτερικής απορρόφησης της ρίζας μετά από τραύμα και ενδοδοντική θεραπεία (εικ. 8). Μετά από ενδελεχή κλινικό και ακτινογραφικό έλεγχο αποφασίστηκε η εξαγωγή του 11 και η μεθυστερη τοποθέτηση εμφυτεύματος με ταυτόχρονη οστική ανάπλαση της περιοχής.

Υπό τοπική αναισθησία πραγματοποιήθηκε απλή εξαγωγή του 11. Το μετεξακτικό φατνίο αποξέστηκε και η περιοχή παρέμεινε ακάλυπτη ώστε να επουλωθεί αυτόματα κατά δεύτερο σκοπό. Τέσσερις εβδομάδες μετά την εξαγωγή η περιοχή είχε καλυφθεί πλήρως με νεόπλαστα μαλακά μόρια. Υπό τοπική αναισθησία έγινε αναπέταση τοπικού τραπεζοειδούς παρεριακού κρημνού ολικού πάχους, αποκαλύπτοντας την πλήρη απουσία οστικού παρεριακού πετάλου. Μετά την προσεκτική απόξεση της περιοχής ώστε να απομακρυνθούν οποιαδήποτε υπο-

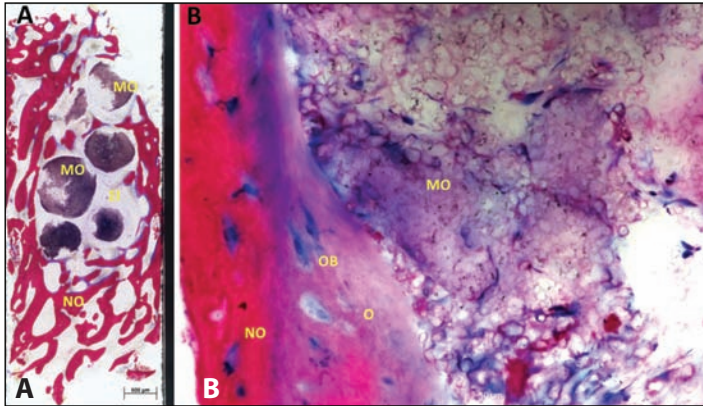


Εικόνα 5. Διεχειρητική κλινική εικόνα (Α) και οπισθοφατνιακή ακτινογραφία (Β) που φανερώνουν την οστική αναγέννηση της περιοχής 4 μήνες μετά. Λήψη της βιοψίας οστού (Γ, Δ) και τοποθέτηση του εμφυτεύματος στη σωστή θέση (Ε, ΣΤ). Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷



Εικόνα 6. Προσθετική αποκατάσταση 2 μήνες μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Το νεόπλαστο επιθήλιο στην κορυφή της ακρολοφίας μπορεί στη φάση αυτή να μετατοπιστεί παρεριακά κατά την τοποθέτηση της βίδας επούλωσης (Α,Β), οδηγώντας μετά την ωρίμανση των μαλακών ιστών (Γ) σε πολύ ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα (Δ). Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷

λείμματα μαλακών ιστών, τοποθετήθηκε στην ιδανική τρισδιάστατη θέση το οστεοενσωματούμενο εμφύτευμα (Dio SM, Dio Co., Busan, Korea) διαμέτρου 3,8 mm και μήκους 10,0 mm (εικ. 9) και η περιοχή πληρώθηκε παρεριακά με ένα *in situ* σκληρυνόμενο απορροφήσιμο συνθετικό οστικό μόσχευμα (EthOss, Regenerated, UK) (εικ. 10, 11).



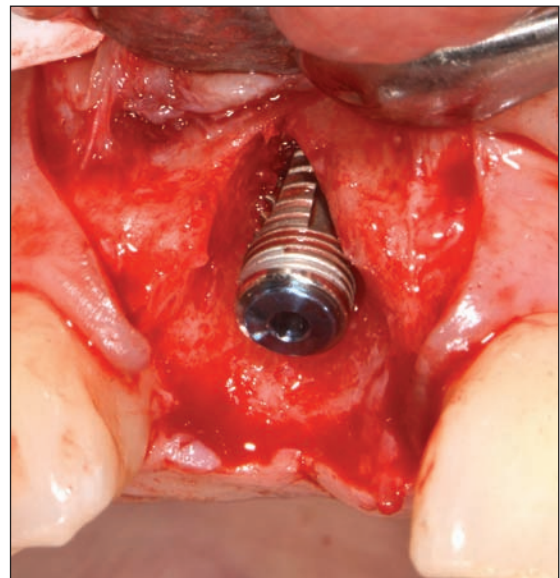
Εικόνα 7. Ιστολογική ανάλυση της βιωσιμότητας οστού στους 4 μήνες μετά την πλήρωση του φατνίου με το συνθετικό απορροφήσιμο μόσχευμα β-TCP/PLGA. Επιμήκης τομή της φρέζας μαζί με τον ληφθέντα σκληρό ιστό (A) όπου διακρίνονται τα υπολειμματικά τεμαχίδια του μοσχεύματος (MO) να περιβάλλονται από νεόπλαστο οστίτη ιστό (NO) και συνδετικό ιστό (SI) (Azur II και Pararosaniilin, x50). Μεγαλύτερη μεγέθυνση (B) όπου διακρίνονται οστεοβλάστες (OB) να εναποθέτουν οστεοειδές (O) στην επιφάνεια του οστικού μοσχεύματος (OM) (Azur II and Pararosaniilin, x200). Τροποποιημένο από Leventis et al. 2016.²⁷



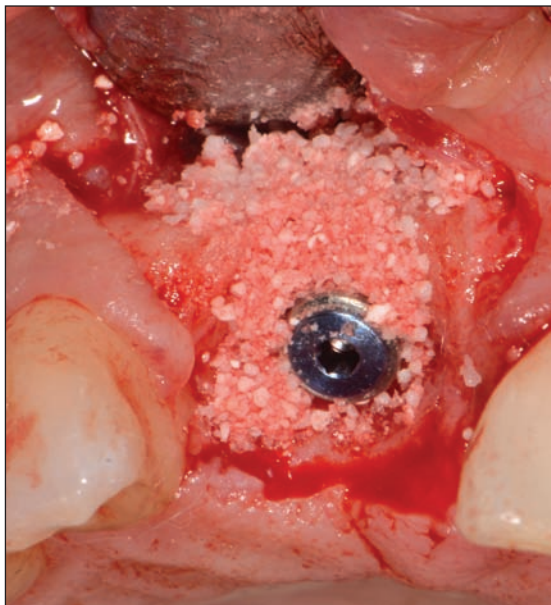
Εικόνα 8. Ακτινογραφική εικόνα της μη αποκαταστάσιμης εξωτερικής απορρόφησης της ρίζας του 11.

Το συνθετικό οστικό υποκατάστατο που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη περίπτωση για την αντιμετώπιση του οστικού ελλείμματος και την κατά πλάτος αύξηση της περιοχής αποτελείται από κοκκία β-TCP (65%) και θεικού ασβεστίου (35%), τοποθετημένα εντός μιας αποστειρωμένης πλαστικής σύριγγας μεταφοράς. Όταν το υλικό αυτό αναμιχθεί με φυσιολογικό, σχηματίζει μια εύκολη στη χρήση συνεκτική πάστα που σκληραίνει και σταθεροποιείται *in situ*.

Μετά την τοποθέτηση του μοσχεύματος και την κατάλληλη διαμόρφωσή του, έγινε επαναφορά του κρημνού και συρραφή του χωρίς τάση με απορροφήσιμα ράμματα 5/0 (Vicryl®, Ethicon, Johnson & Johnson, Somerville, NJ, USA), τα οποία αφαιρέθηκαν μία εβδομάδα μετεγχειρητικά. Το μόσχευμα δεν καλύφθηκε με κάποιου είδους μεμβράνη, ώστε να μην αποκλειστεί το περίοστεο, αλλά αντίθετα να έρθει σε επαφή με τη μοσχευμένη περιοχή. Στον



Εικόνα 9. Διεγχειρητική εικόνα μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος.



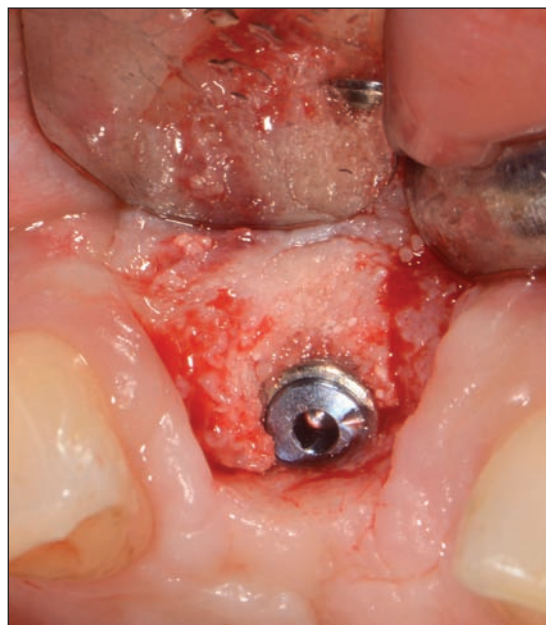
Εικόνα 10. Το παρειακό οστικό έλλειμμα καλύφθηκε με *in situ* σκληρυνόμενο απορροφήσιμο συνθετικό οστικό μόσχευμα β -TCP/θεικού ασβεστίου, δίχως τη χρήση μεμβράνης.

ασθενή δόθηκαν οδηγίες και συνταγογραφήθηκαν παυσίπονα (παρακεταμόλη 500mg κάθε 6 ώρες για 2 ημέρες) και αντιβίωση (αμοξικιλίνη 500mg κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες).

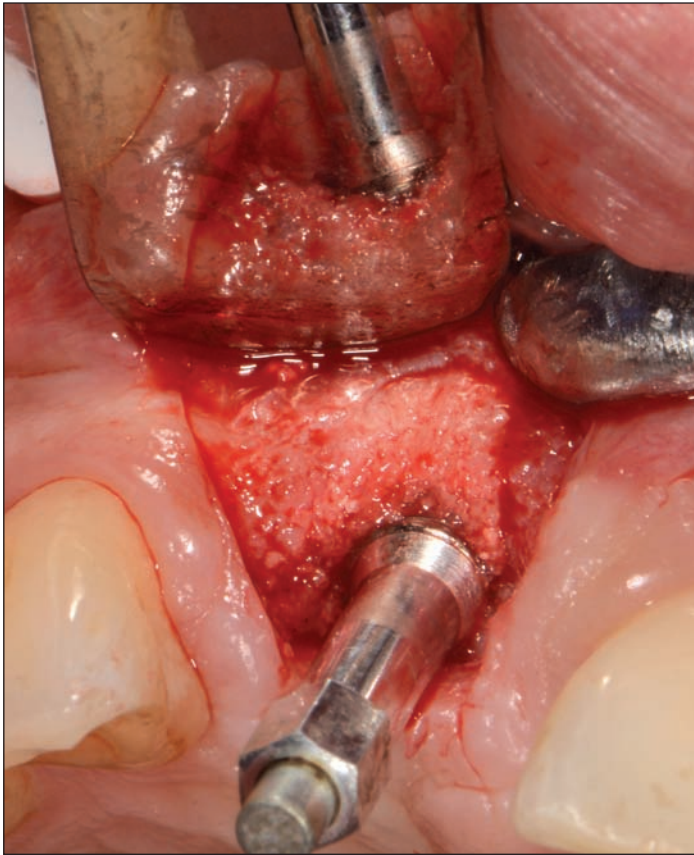
Η μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς υπήρξε ομαλή και 10 εβδομάδες μετά έγινε υπό τοπική αναισθησία αναπέταση παρόμοιου τοπικού κρημνού, ώστε να αποκαλυφθεί το εμφύτευμα και να αξιολογηθεί κλινικά το αποτέλεσμα της διαδικασίας οστικής αναγέννησης. Η περιοχή του οστικού ελλείμματος παρειακά είχε κλινικά αναγεννηθεί πλήρως με νεόπλαστα σκληρά μόρια, ενώ σε σημεία η βίδα κάλυψης του εμφυτεύματος είχε καλυφθεί από νεόπλαστο οστόν, το οποίο χρειάστηκε να αφαιρεθεί με μία στρογγύλη φρέζα (**εικ. 12**). Σε αυτό το σημείο αξιολογήθηκε η σταθερότητα του εμφυτεύματος με ανάλυση συχνότητας συντονισμού (Resonance Frequency Analysis – RFA) και η μέτρηση (Osstell ISQ™, Göteborg, Sweden) (ISQ 75) φανέρωσε υψηλή σταθερότητα του εμφυτεύματος – ISQ 75 (**εικ. 13**). Στη συνέχεια τοποθετήθηκε το μόνιμο προσθετικό



Εικόνα 11. Ακτινογραφική εικόνα άμεσα μετεγχειρητικά.



Εικόνα 12. Αναπέταση κρημνού ολικού πάχους 10 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Διακρίνεται η πλήρης αποκατάσταση του αρχικού οστικού ελλείμματος με νεόπλαστο οστίτη ιστό.



Εικόνα 13. Μέτρηση της σταθερότητας του εμφυτεύματος με ανάλυση συχνότητας συντονισμού.

ευθύ abutment τιτανίου, το οποίο διαμορφώθηκε ενδοστοματικά, ελήφθη τελικό αποτύπωμα σε επίπεδο abutment και κατασκευάστηκε και συγκολλήθηκε προσωρινά ακρυλική μεταβατική στεφάνη. Δύο βδομάδες μετά τοποθετήθηκε η τελική ολοκεραμική στεφάνη με πολύ ικανοποιητικό αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα. Ο κλινικός και ακτινολογικός επανέλεγχος ένα χρόνο μετά αποκάλυψε σταθερότητα του αποτελέσματος, άριστο περίγραμμα των μαλακών μορίων (εικ. 14, 15) και εξαιρετική οστεοενσωμάτωση του εμφυτεύματος, δίχως απώλεια σκληρών ιστών, όπως απεικονίζεται στην 1 έτους μετεγχειρητική οπισθοφατνιακή ακτινογραφία (εικ. 16).



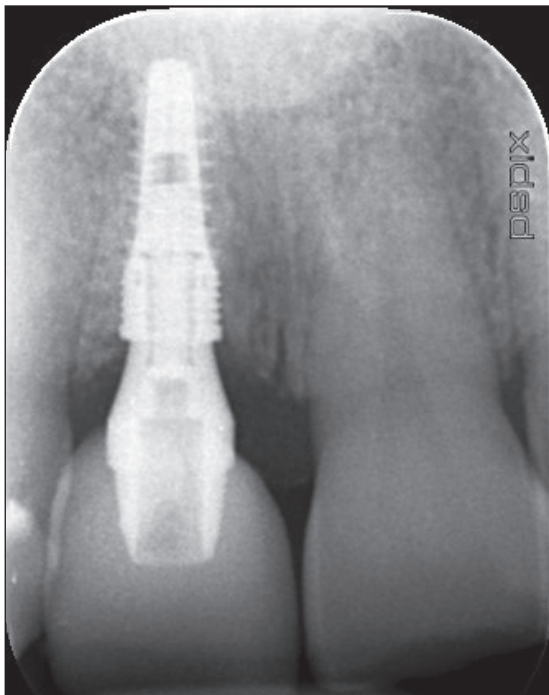
Εικόνα 14. Κλινική εικόνα 1 χρόνο μετά. Η τυχαία αποκόλληση της μόνιμης επιεμφυτευματικής στεφάνης έδωσε τη δυνατότητα της εκτίμησης του αποτελέσματος, όπου φαίνεται η άριστη διατήρηση του όγκου, της αρχιτεκτονικής και της μορφολογίας της περιοχής.



Εικόνα 15. Η κλινική εικόνα μετά την επανασυγκόλληση της επιεμφυτευματικής στεφάνης στον 11.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στις αναφερόμενες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν *in situ* σκληρυνόμενα συνθετικά μοσχεύματα τα οποία είναι πλήρως απορροφήσιμα. Η σταδιακή απορρόφηση του υλικού θα οδηγήσει σε πλήρη αντικατάστασή του από ζώντα οστίτη ιστό, ο οποίος θα πρέπει μακροπρόθεσμα να στηρίζει τα οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα. Η επιλογή πλήρως απορροφήσιμων μοσχευμάτων στηρίζεται στη λογική ότι θα συμβάλουν στην ανάπλαση άριστης ποιότητας οστίτη ιστού, εντός του οποίου



Εικόνα 16. Ακτινολογική εικόνα κατά τον επανέλεγχο.

πρέπει να τοποθετηθεί, οστεοενσωματωθεί και λειτουργήσει το εμφύτευμα.

Παρ' όλο που η ποιότητα του αναγεννημένου οστίτη ιστού είναι ουσιώδους σημασίας, οι περισσότερες έρευνες και προτεινόμενες τεχνικές κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης εστιάζουν στη διατήρηση του όγκου της ακρολοφίας και για το λόγο αυτό αναφέρονται σε βραδέως ή μη απορροφήσιμα οστικά υποκατάστατα, όπως είναι τα ξενομοσχεύματα ή ο συνθετικός υδροξυαπατίτης.³⁶ Ωστόσο, είναι αμφίβολο εάν μια τεχνική κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης θα πρέπει να θεωρείται επιτυχής στην περίπτωση που διατηρεί μόνο το εξωτερικό περίγραμμα της ακρολοφίας, αλλά το νεοσχηματισμένο οστόν είναι κατώτερης ποιότητας.⁷

Υπολειμματικά τεμαχίδια ενός μη επαρκώς απορροφήσιμου/βιοδιασπώμενου οστικού μοσχεύματος που παραμένουν στη θέση ανάπλασης μπορεί δυνητικά να αλλάξουν την αρχιτεκτονική του αναγεννημένου σκληρού

ιστού και να περιορίσουν το ποσοστό ζώντος οστίτη ιστού που περιέχεται εντός αυτού. Θεωρητικά, η παρουσία υπολειμματικού μη απορροφήσιμου μοσχεύματος μπορεί να επιδράσει αρνητικά στις βιολογικές διαδικασίες της φυσιολογικής επούλωσης και αναδιαμόρφωσης του οστίτη ιστού, ενώ είναι πιθανό να επηρεάσει το βαθμό επαφής οστού-εμφυτεύματος (bone-to-implant contacts), ή την αρχική σταθερότητα του εμφυτεύματος που τοποθετείται στην αναπλασμένη περιοχή. Οι προβληματισμοί αυτοί αναλύονται λεπτομερώς σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Chan και συν¹⁵, καθώς αναμφίβολα απαιτείται από τους κλινικούς μία βαθύτερη κατανόηση της βιολογίας του οστίτη ιστού και της συμπεριφοράς του ως στηρικτικού ιστού γύρω από οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα.

Η βιοσυμβατότητα και σταθερότητα των νέων συνθετικών οστικών μοσχευμάτων ίσως καθιστά περιττή τη χρήση μεμβρανών. Τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά τους φαίνεται να εξασφαλίζουν επαρκή σταθερότητα στη μοσχευμένη περιοχή, ώστε να μη χρειάζεται σε πολλές περιπτώσεις επιπλέον μηχανική στήριξη από κάποιου είδους μεμβράνη. Παράλληλα, όμως, ο μη αποκλεισμός του περιostίου κατά τα πρώτα κρίσιμα στάδια της οστικής αναγέννησης φαίνεται να ενισχύει και επιταχύνει την οστική ανάπλαση. Το περίostιο έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ενσωμάτωση, επούλωση και αναδιαμόρφωση των οστικών μοσχευμάτων, καθώς αποτελεί πηγή αυξητικών παραγόντων, πολυδύναμων αδιαφοροποίητων κυττάρων και νεοαγγειογένεσης.^{37,38}

Υπάρχει ο προβληματισμός ότι η χρήση οστικών μοσχευμάτων που απορροφώνται πλήρως σε μικρό χρονικό διάστημα μπορεί να οδηγήσει σε μη σταθερότητα των διαστάσεων της αναπλασμένης περιοχής. Ωστόσο, φαίνεται ότι μπορεί να επιτευχθούν πολύ ικανοποι-

ητικά αποτελέσματα και με τη χρήση συνθετικών υλικών β-TCP, με μακροχρόνια σταθερότητα της αρχιτεκτονικής των σκληρών ιστών, και κατ' επέκταση και των μαλακών μορίων που τους καλύπτουν.^{19,26,39} Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι ότι η κατά το δυνατόν έγκαιρη τοποθέτηση και φόρτιση του εμφυτεύματος συντελεί μακροχρόνια στη διατήρηση των διαστάσεων του περιβάλλοντος οστού. Υποθέτοντας ότι το νεοσχηματισμένο οστό είναι υψηλής ποιότητας, λόγω της βιοσυμβατότητας, των πιθανών οστεοεπαγωγικών ιδιοτήτων των υλικών και της πλήρους απορρόφησης των στοιχείων του μοσχεύματος, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι ο σκληρός αυτός ιστός μπορεί αποτελεσματικά να δεχθεί, να απορροφήσει τις δυνάμεις φόρτισης του εμφυτεύματος και να αναπροσαρμοστεί λειτουργικά και δομικά σε αυτές, σύμφωνα με το νόμο του Wolff, και με τον τρόπο αυτό να διατηρήσει τη μάζα και τον όγκο του.^{26,40}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σύγχρονες εξελίξεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας των οστικών υποκατάστατων αλλά και η πληρέστερη μελέτη και κατανόηση της βιολογίας, της φυσιολογίας και των μηχανισμών επούλωσης του οστίτη ιστού και των οστικών μοσχευμάτων αναμφίβολα θα βελτιστοποιήσουν τις τεχνικές κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης. Ήδη νέα συνθετικά υλικά μπορούν να προσφέρουν λύσεις σε καθημερινά κλινικά προβλήματα της Χειρουργικής του Στόματος και της Εμφυτευματολογίας, δίνοντας στον κλινικό τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσει απλοποιημένες, λιγότερο επεμβατικές μεθόδους και παράλληλα να επιτύχει προβλέψιμα και μακροπρόθεσμα σταθερά αποτελέσματα που ικανοποιούν κάθε αισθητική, λειτουργική και βιολογική παράμετρο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Araújo MG, da Silva JC, de Mendonça AF et al. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26: 407-412.
2. Horowitz R, Holtzclaw D, Rosen PS. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12(3 Suppl): 149-160.
3. Tan WL, Wong TL, Wong MC et al. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(5 Suppl): 1-21.
4. Keith JD Jr, Salama MA. Ridge preservation and augmentation using regenerative materials to enhance implant predictability and esthetics. *Compend Contin Educ Dent* 2007; 28: 614-621.
5. Hämmerle CH, Araújo MG, Simion M. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 80-82.
6. Horowitz RA, Leventis MD, Rohrer MD et al. Bone grafting: history, rationale, and selection of materials and techniques. *Compend Contin Educ Dent* 2014; 35(4 Suppl): 1-6.
7. Horváth A, Mardas N, Mezzomo LA et al. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clin Oral Investig* 2013; 17: 341-363.
8. Wang RE, Lang NP. Ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(6 Suppl): 147-156.
9. Chen ST, Wilson TG Jr, Hämmerle CH. Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19 Suppl: 12-25.
10. Esposito M, Grusovin MG, Polyzos IP, et al. Timing of implant placement after tooth extraction: immediate, immediate-delayed or delayed implants? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 2010; 3: 189-205.
11. Sanz I, Garcia-Gargallo M, Herrera D, et al. Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 5: 67-79.
12. Buser D, Chappuis V, Kuchler U, et al. Long-term stability of early implant placement with contour augmentation. *J Dent Res* 2013b; 92(12 Suppl): 176S-182S.
13. Buser D, Chappuis V, Bornstein MM, et al. Long-term stability of contour augmentation with early implant placement following single tooth extraction in the esthetic zone: a prospective, cross-sectional study in 41 patients with a 5- to 9-year follow-up. *J Peri-*

- odontol 2013a; 84: 1517–1527.
14. Yip I, Ma L, Mattheos N, Dard M, Lang NP. Defect healing with various bone substitutes. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26: 606–614.
 15. Chan HL, Lin GH, Fu JH et al. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: 710–720.
 16. Masaki C, Nakamoto T, Mukaibo T et al. Strategies for alveolar ridge reconstruction and preservation for implant therapy. *J Prosthodont Res* 2015; 59: 220–228.
 17. Leventis MD, Fairbairn P, Donatas I et al. Biological response to β -tricalcium phosphate/calcium sulfate synthetic graft material: an experimental study. *Implant Dent* 2014; 23: 37–43.
 18. Kolk A, Handschel J, Drescher W et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials—from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 706–718.
 19. Palti A, Hoch T. A concept for the treatment of various dental bone defects. *Implant Dent* 2002; 11: 73–78.
 20. Yuan H, Fernandes H, Habibovic P et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 13614–13619.
 21. Habibovic P, de Groot K. Osteoinductive biomaterials—properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng and Regen Med* 2007; 1: 25–32.
 22. Barradas AM, Yuan H, van Blitterswijk CA et al. Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms. *Eur Cell Mater* 2011; 21: 407–429.
 23. Conserva E, Foschi F, Cancedda R et al. In vitro and in vivo osteoinductive and osteoconductive properties of a synthetic bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28: e432–e439.
 24. Miron RJ, Sculean A, Shuang Y et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clin Oral Implants Res* 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]
 25. Malhotra A, and Habibovic P. Calcium Phosphates and Angiogenesis: Implications and Advances for Bone Regeneration. *Trends Biotechnol* 2016, Jul 29. [Epub ahead of print]
 26. Fairbairn P, Leventis M. Protocol for bone augmentation with simultaneous early implant placement: A retrospective multicenter clinical study. *Int J Dent* 2015; 2015: 589135.
 27. Leventis MD, Fairbairn P, Kakar A et al. Minimally invasive alveolar ridge preservation utilizing an in situ hardening β -tricalcium phosphate bone substitute: a multicenter case series. *Int J Dent* 2016; 2016: 5406736.
 28. Schmidlin PR, Nicholls F, Kruse A et al. Evaluation of moldable, in situ hardening calcium phosphate bone graft substitutes. *Clin Oral Implants Res* 2013; 24: 149–157.
 29. Eleftheriadis E, Leventis MD, Tosios KI et al. Osteogenic activity of β -tricalcium phosphate in a hydroxyl sulphate matrix and demineralized bone matrix: a histological study in rabbit mandible. *J Oral Sci* 2010; 52: 377–384.
 30. Podaropoulos L, Veis AA, Papadimitriou S et al. Bone regeneration using beta-tricalcium phosphate in a calcium sulfate matrix. *J Oral Implantol* 2009; 35: 28–36.
 31. Ruffieux K. New Syringe-Delivered, Moldable, Alloplastic Bone Graft Substitute. *Compend Contin Educ Dent* 2014; 35(4 Suppl): 8–10.
 32. Leventis MD, Fairbairn P, Horowitz RA. Extraction site preservation using an in-situ hardening alloplastic bone graft substitute. *Compend Contin Educ Dent* 2014; 35(4 Suppl): 11–13.
 33. Dimitriou R, Mataliotakis GI, Calori GM et al. The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC Med* 2012; 10: 81.
 34. Schenk RK. Bone regeneration: Biologic basis. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds.) *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. London: Quintessence, 1995: 49–100.
 35. Troedhan A, Schlichting I, Kurrek A et al. Primary implant stability in augmented sinuslift-sites after completed bone regeneration: a randomized controlled clinical study comparing four subantrally inserted biomaterials. *Sci Rep* 2014; 4: 5877.
 36. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB et al. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 961–970.
 37. Elshahat A, Inoue N, Marti G, et al. Guided bone regeneration at the donor site of iliac bone grafts for future use as autogenous grafts. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1068–1075.
 38. Zhang X, Awad HA, O’Keefe RJ, et al. A perspective: engineering periosteum for structural bone graft healing. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1777–1787.
 39. Harel N, Moses O, Palti A, et al. Long-term results of implants immediately placed into extraction sockets grafted with β -tricalcium phosphate: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: e63–68.
 40. Duyck J, Vandamme K. The effect of loading on peri-implant bone: a critical review of the literature. *J Oral Rehabil* 2014; 41: 783–794.