

Małgorzata Koczorowska

**OCENA PODŁOŻA KOSTNEGO
PO ZASTOSOWANIU PREPARATU R.T.R.
PRZED ZABIEGIEM IMPLANTACJI
WSZCZEPU ŚRÓDKOSTNEGO**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: prof. UM dr hab. Jerzy Sokalski

Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Kierownik: prof. UM dr hab. Jerzy Sokalski



Poznań 2012

SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA	4
1.	PRZEBIEG GOJENIA SIĘ ZĘBODOŁU PO USUNIĘCIU ZĘBA	4
2.	ZANIK KOŚCI WYROSTKA ZĘBODOŁOWEGO	7
3.	ZAPOBIEGANIE ZANIKOWI KOŚCI WYROSTKA ZĘBODOŁOWEGO	8
4.	MATERIAŁY STOSOWANE DO AUGMENTACJI KOŚCI	9
5.	BIODEGRADACJA MATERIAŁU TCP	19
6.	TWORZENIE SIĘ KOŚCI NA BAZIE TRÓJFOSFORANU WAPNIA (TCP).....	22
II.	CEL PRACY	25
III.	MATERIAŁ I METODY.....	26
1.	ETAPY BADAŃ KLINICZNYCH.....	33
1.1.	PIERWSZY ETAP BADAŃ KLINICZNYCH.....	35
1.1.1.	MONITORING PROCESU GOJENIA	38
1.2.	DRUGI ETAP BADAŃ KLINICZNYCH	38
2.	METODY OCENY WYNIKÓW BADAŃ.....	43
2.1.	BADANIE RADIOLOGICZNE	43
2.2.	BADANIE HISTOLOGICZNE	51
2.3.	BADANIE HISTOMORFOMETRYCZNE	52
2.4.	ANALIZA STATYSTYCZNA	53
IV.	WYNIKI BADAŃ	54
1.	WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH PODCZAS I PO PIERWSZYM ETAPIE BADAŃ KLINICZNYCH.....	54
2.	WYNIKI BADANIA RADIOLOGICZNEGO	56
3.	OBSERWACJE KLINICZNE PODCZAS IMPLANTACJI WSZCZEPÓW STOMATOLOGICZNYCH.....	58
4.	WYNIKI BADANIA HISTOLOGICZNEGO I HISTOMORFOMETRYCZNEGO	63
4.1.	ZAWARTOŚĆ TKANKI KOSTNEJ	64
4.2.	ZAWARTOŚĆ R.T.R. W BADANYM MATERIALE TKANKOWYM	69
V.	OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I Dyskusja.....	88
VI.	WNIOSKI.....	109
VII.	STRESZCZENIE.....	110

VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	111
IX. SPIS PIŚMIENICTWA.....	113
X. SPIS TABEL I RYCIN	126
XI. WYKAZ AKRONIMÓW	132

I. WSTĘP – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Kość wyrostka zębodołowego wraz z innymi elementami przyzębia odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu utrzymania zębów. Prawidłowo przebiegające procesy związane z fizjologią kości i tkanek otaczających ząb zapewniają ich zachowanie przez cały okres życia osobniczego. Mechaniczna stymulacja kości występująca podczas żucia sprzyja utrzymaniu zębów, niekiedy jednak w wyniku działania czynników egzo- i endogennych obserwuje się procesy prowadzące do resorpcji kości. Istnieje także wiele przypadków klinicznych, w których nie można zachować zęba mimo podjętego leczenia zachowawczego, protetycznego czy zachowawczo – chirurgicznego. Do najczęstszych należą: ostre i przewlekłe stany zapalne tkanek okołowierzchołkowych przy braku możliwości przeprowadzenia lub nieskutecznie prowadzonego leczenia endodontycznego, zniszczenia tkanek twardych zęba poniżej brzegu dziąsłowego będące wynikiem złamań korony lub procesu próchnicowego, a także złamania czy resorpcje w obrębie korzenia zęba. W tych przypadkach jedyną metodą postępowania jest ekstrakcja zęba. Niestety utrata zęba prowadzi do zainicjowania szeregu procesów trwających w czasie, których efektem jest stopniowy zanik kości we wszystkich wymiarach. Wielokrotnie znaczny jej zanik nie pozwala na leczenie z wykorzystaniem implantów stomatologicznych jako filarów dla protezy zębowej [28, 33, 80, 81, 107]. Dążąc do zmiany zaistniałej sytuacji, wielu autorów podejmuje próby zmierzające do zahamowania zaniku kości lub jej odtworzenia przy wykorzystaniu różnych materiałów.

1. PRZEBIEG GOJENIA SIĘ ZĘBODOŁU PO USUNIĘCIU ZĘBA

Natychmiast po usunięciu zęba zębodoł wypełnia się krwią i formuje się skrzep. Skrzep zawiera szereg substancji (np. czynniki wzrostu), które stymulują komórki mezenchymalne zwiększając aktywność komórek zapalnych (neutrofile i makrofagi). Komórki te migrują do skrzepu, rozpoczynając proces fagocytozy elementów martwej tkanki oraz bakterii. Władło oębnej traci swą funkcjonalność i zanika, a jego pozostałości różnicują się w różnego typu komórki, takie jak fibroblasty, osteoblasty i osteoklasty [2]. Komórki mezenchymalne przeprowadzają intensywną syntezę składników macierzy zewnątrzkomórkowej, a także formowanie nowych naczyń. Na ścianach zębodołu pojawia się duża liczba osteoklastów - najwięcej w części grzbietowej wyrostka. To one indukują resorpcję kości wyścielającej wewnętrzną powierzchnię ścian

zębodołu. Nowa kość formowana jest na miejscu starej, nekrotycznej części ściany zębodołu. Po 4-5 dniach od utraty zęba z obrzeża tkanek miękkich rozpoczyna się proces proliferacji nabłonka, który stopniowo pokrywa zębodół [28]. Po tygodniu następuje całkowita degradacja włókniaka i wytworzenie tkanki ziarninowej, która charakteryzuje się obecnością dużej liczby struktur naczyniowych w tkance łącznej. Ponadto komórki progenitorowe kości różnicują się w osteoblasty, które produkują macierz organiczną tkanki kostnej (osteoid) i włókna kolagenowe [3]. Gojenie rozpoczyna się od części przywierzchołkowej formowaniem osteoidu i postępuje w kierunku brzegu zębodołu oraz w bliskim kontakcie ze ścianą defektu w kierunku do środka. Produkowane przez osteoblasty elementy organiczne grupują się w blaszki kostne (podstawowe jednostki strukturalne tkanki kostnej), powodując obmurowanie się osteoblastów i transformację w osteocyty. W taki sposób powstają pierwsze beleczki kostne. Gdy osteoid jest uformowany rozpoczyna się w nim proces mineralizacji. Wapń w formie kryształków hydroksyapatytu jest rozmieszczony wzdłuż włókien kolagenowych. Mineralizacja przebiega na całej szerokości, gdzie występuje beleczkowanie i postępuje w pewnej odległości za beleczkowaniem, od podstawy w kierunku brzegu wyrostka zębodołowego. Osteocyty zostają uwięzione w jamkach kostnych. Powstaje pierwotny osteon zawierający struktury naczyniowe. Syntetyzowanie coraz to nowych warstw osteoidu przez osteoblasty prowadzi do zwiększania grubości beleczek. Do pierwszej beleczki przyłącza się druga, a następnie kolejna. Przylegają one do siebie w 3 wymiarach, tworząc płytkę kostną o budowie gąbczastej. W dalszych etapach wzrost beleczek w części środkowej zębodołu zostaje zahamowany, a przestrzenie między nimi wypełnia dobrze unaczyniona tkanka mezenchymalna, która stopniowo przekształca się we włóknisty szpik kostny. Powstaje kość beleczkowa. Zbudowana ona jest z niedojrzałej grubowłóknistej kości o budowie splotowatej, której włókna kolagenowe tworzą grube pęczki o nieregularnym, falistym przebiegu. Charakteryzuje się ona szybkim odkładaniem beleczek wzdłuż naczyń tworzących przypadkowo zorientowane rusztowanie, słabo zorganizowanymi włóknami kolagenowymi, dużą liczbą gęsto upakowanych osteocytów w jamkach w zmineralizowanej macierzy i niską zdolnością do przyjmowania obciążeń. W kierunku ścian zębodołu rozmiar beleczek znacznie wzrasta. Sposób ułożenia włókien kolagenowych pod wpływem sił pociągania i nacisku powoduje powstanie beleczek kostnych równoległych do kierunku działania sił. Dwutygodniowa kość charakteryzuje się dużą ilością nowo uformowanej kości splotowatej w części przywierzchołkowej i brzeżnej. Grubowłóknista kość ulega następnie dojrzywaniu i powstaje tkanka kostna o budowie

blaszkowatej, w której występują blaszki o gęstym i luźnym upakowaniu włókien kolagenowych. Powierzchnie beleczek wyścielone są osteoblastami, które odkładają równoległe włóknistą strukturę. Po 30 dniach brzeżne tkanki miękkie są dobrze zorganizowaną i wyścieloną nabłonkiem zrogowaciałym włóknistą tkanką łączną, która w całości pokrywa zębodoł. Po 5 tygodniach średnio 2/3 zębodołu wypełnia się nowo uformowaną tkanką kostną z dużą liczbą pierwotnych osteonów i przechodzi w ciągłość ze ścianą zębodołu. W niektórych miejscach daje się zaobserwować resorpcję wywołaną działaniem osteoklastów, które występują na powierzchni starej kości beleczkowej w zatokach Howship'a. Po 8 tygodniach kość splotowata jest resorbowana do określonego poziomu, od którego formuje się nowa kość, w której osteony pierwotne zastępowane są osteonami wtórnymi. Po 12 tygodniach ubytek jest prawie całkowicie wypełniony nową kością. W tym czasie następuje 3-krotny wzrost na szerokość beleczek kosztem szpiku, który dojrzewa do typu żółtego, czyli tłuszczowego. W miarę rozwoju kości na skutek jej apozycyjnego wzrostu i łączenia się ze sobą beleczek dochodzi do zmniejszenia obszaru zajmowanego przez tkankę mezenchymalną a zwiększenia obszaru zajmowanego przez kość gąbczastą, która stopniowo przekształcana jest w kość zbitą [5, 6, 32, 83, 99].

Kość jest kompleksem stale zmieniającym się, zdolnym do samo naprawiania i adaptacji do nowych obciążeń. Dwa zasadnicze procesy opisują dynamiczną przebudowę kości: modeling i remodeling [4]. Po 24 tygodniach remodeling dominuje nad procesem naprawy kości. Tworzenie kości korowej (kortykacja) jest głównie osiągnięte przez ciągłe odkładanie kości, które zwęża przestrzenie naczyń, podczas gdy tworzenie się kości gąbczastej w pełni zależy od remodelowania beleczek. Większość beleczek jest resorbowana przez osteoklasty lub bierze udział w tworzeniu kości blaszkowatej. W okresie 6-12 miesięcy w wyniku nagromadzenia składników mineralnych dochodzi do finalnej mineralizacji kości. Wówczas 90% matrycy nieorganicznej stanowi fosforan wapnia, a 10% węglan wapnia [83].

2. ZANIK KOŚCI WYROSTKA ZĘBODOŁOWEGO

Utrata zęba i przebiegające w jej wyniku procesy przyczyniają się do resorpcji wyrostka w trzech jego wymiarach. Zjawisko to zachodzi przez całe życie, w sposób przewlekły oraz jest nieodwracalne i kumuluje się. Najintensywniej proces ten przebiega w pierwszych 12 miesiącach z przeciętnie 50% redukcją szerokości grzbietu kości wyrostka zębodołowego wraz z błoną śluzową (z średnio 12 mm do 5,9 mm), z czego 2/3 ubytku szerokości zachodzi w pierwszych 3 miesiącach. Proces gojenia tkanki po utracie zęba skutkuje większą resorpcją ściany policzkowej czy wargowej niż podniebiennej czy językowej oraz większym zanikiem w obrębie trzonowców niż przedtrzonowców. Poziom kości w obrębie zębodołu po utracie zęba nigdy nie osiąga wysokości wyrostka zębodołowego przy zębach sąsiadujących. U bezzębnych pacjentów stosujących protezy zębowe zaobserwowano nawet 4.krotnie większy zanik w żuchwie niż w szczęce. W szczęce gojenie zębodołu postępuje szybciej. Prawdopodobną przyczyną tego jest lepsze ukrwienie kości szczęki niż żuchwy. Proces resorpcji kości w żuchwie cechuje się większą intensywnością. Po 25 latach wysokość wyrostka zębodołowego w żuchwie może się zmniejszyć o 10 mm [4, 8, 11, 28, 30, 33, 34, 45, 46, 64, 80, 81, 107, 113].

Proces resorpcji modyfikowany jest przez wiele czynników. Atwood podzielił je na 4 grupy. Występują one równocześnie i wzajemnie od siebie zależą. Pierwszą grupę stanowią czynniki anatomiczne, takie jak ilość i jakość kości wyrostka zębodołowego oraz grubość i podatność błony śluzowej. Do drugiej zaliczył czynniki metaboliczne np. gospodarkę hormonalną, metabolizm wapnia, fosforu i białek. Kolejną grupę tworzą czynniki funkcjonalne, w tym wielkość, częstość, czas trwania i kierunek sił, które oddziałują na wyrostek zębodołowy. Ostatnią grupę stanowią czynniki protetyczne, które modyfikowane są przez rodzaj uzupełnienia oraz techniki i materiały wykorzystane do jego wykonania [15].

Tempo i wzór resorpcji może zostać zakłócony, gdy proces patologiczny lub urazowy zniszczy jedną lub więcej ścian zębodołu. Wtedy to tkanka włóknista wypełnia część zębodołu, zakłócając proces prawidłowego gojenia i regeneracji kości. Takie zmiany morfologiczne mogą skutkować niedostateczną objętością kości i niekorzystną architekturą wyrostka, stając się przyczyną trudności z uzyskaniem oczekiwanego efektu estetycznego. W tych przypadkach rehabilitacja protetyczna za pomocą protez

konwencjonalnych, a zwłaszcza opartych na implantach może być skomplikowana, a nawet niemożliwa [30].

3. ZAPOBIEGANIE ZANIKOWI KOŚCI WYROSTKA ZĘBODOŁOWEGO

Każdy zabieg chirurgiczny na wyrostku zębodołowym sprzyja procesowi zaniku kości. Zjawiska tego nie można całkowicie wyeliminować. Najlepszą drogą do zachowania kości jest podejście profilaktyczne. Przejawia się ono w każdej procedurze podjętej podczas lub wkrótce po ekstrakcji, mającej zminimalizować zewnętrzną jego resorpcję oraz zapewnić jak najlepsze warunki do tworzenia kości w zębodole [46]. Pozwala to na uniknięcie w dalszym etapie czasochłonnej, kosztownej i często bardziej ryzykownej rekonstrukcji kości [28]. Jest to niezwykle ważne w odcinku przednim szczęk, gdyż w wyniku resorpcji dochodzi do zaniku w szczególności blaszki wargowej i powstania wąskiego i wklęsłego wyrostka, co znacznie pogarsza warunki do implantacji wszczepu oraz estetykę i funkcjonalność odbudowy protetycznej na implantach [32].

Mimo, że usunięcie zęba jest zabiegiem z konieczności traumatycznym, zaleca się użycie odpowiednich narzędzi przy zastosowaniu minimalnej siły, ewentualne odcięcie korony i separację korzeni w zębach wielokorzeniowych. Takie atraumatyczne działanie ma ułatwić przeprowadzenie zabiegu i ograniczyć uszkodzenie tkanek twardych i miękkich [46]. Należy opracować zębodół w taki sposób, aby usunąć tkanki zapalne i ciała obce, które mogłyby zakłócać gojenie. Jednocześnie zaleca się pozostawienie więzadła ozębnowego wzdłuż ścian zębodołu, gdyż ułatwia ono utrzymanie skrzepu we wczesnych etapach gojenia [34].

Zaobserwowano, że również implanty stomatologiczne odgrywają korzystną funkcję w utrzymaniu wysokości i objętości wyrostka zębodołowego. Przenoszenie sił poprzez wszczepy na wyrostek zębodołowy zmniejsza dynamikę procesu zaniku kości [4, 28]. Wiedząc, że do największego zaniku kości dochodzi w pierwszych 3 miesiącach, należy dążyć do podjęcia leczenia implantologicznego w krótkim czasie po zabiegu usunięcia zęba, aby przerwa między ekstrakcją a implantacją wszczepu była jak najkrótsza. Zaletami implantacji natychmiastowej jest skrócenie czasu leczenia

(od ekstrakcji do rehabilitacji) oraz ograniczenie liczby zabiegów w porównaniu z klasyczną metodą implantacji później. Dodatkowo metoda ta pozwala na osiągnięcie lepszej estetyki tkanek miękkich oraz na zgodne z topografią zębodołu położenie implantu [25, 68]. Niekiedy jednak niewystarczająca ilość tkanek miękkich do zamknięcia rany nad implantem oraz istnienie stanu zapalnego w obrębie zębodołu uniemożliwiają umieszczenie implantu natychmiast po ekstrakcji zęba. W tych sytuacjach zabieg implantacji wszczepu musi zostać odroczony na około 6-8 tygodni po ekstrakcji zęba. W tym okresie dochodzi do minimalnych zmian w wymiarach wyrostka zębodołowego. Takie postępowanie omija wiele z wcześniej wspomnianych problemów. Tkanka gospodarza w czasie tych 6-8 tygodni eliminuje zapalenie, którego przyczyna związana była z zębem. Po tym czasie łatwiej zamknąć ranę nad implantem tkankami miękkimi. Ponadto na ten czas przypada maksymalna aktywność osteoblastów, co stwarza lepsze warunki do gojenia zębodołu i zwiększa szanse osteointegracji [25, 42, 46, 68, 92, 94]. Innym sposobem postępowania jest przeprowadzenie implantacji późnej, poprzedzonej augmentacją zębodołu. W miejsce po usuniętym zębie wprowadza się materiał kośćcozastępczy [53, 113]. Wielu autorów w swoich badaniach wykazało lepsze utrzymanie wymiarów kości zębodołu, w przypadku gdy po ekstrakcji stosowali materiał kośćcozastępczy lub przeszczep kostny [9, 13, 23, 49, 69, 80, 102, 124].

4. MATERIAŁY STOSOWANE DO AUGMENTACJI KOŚCI

Przy rozległych zanikach kości wyrostka zębodołowego wprowadzenie implantu może być bardzo trudne, a często wręcz niemożliwe. Przywrócenie odpowiedniego kształtu wyrostka zębodołowego jest warunkiem, który umożliwia prawidłowe pozycjonowanie implantu oraz przebieg girlandy dziąsłowej zbliżony do naturalnego [1, 46]. Skłoniło to wielu autorów do poszukiwania sposobów pozwalających na wyeliminowanie tych trudności. Przeprowadzone w wielu ośrodkach badania doprowadziły do wprowadzenia szeregu materiałów kośćcozastępczych oraz opracowania wielu metod odbudowy wyrostka zębodołowego, polegające m. in. na: sterowanej regeneracji kości (ang. GBR – Guided Bone Regeneration), podnoszeniu dna zatoki szczękowej, osteogenezie dystrakcyjnej, rozszczepieniu wyrostka zębodołowego [55]. Ponadto materiały kośćcozastępcze są wykorzystane

z powodzeniem do wypełniania dużych ubytków kostnych szczęk po: urazach, rozległej ekstrakcji szczególnie zębów zatrzymanych, cystectomii, resekcji korzeni, chirurgicznym leczeniu guzów, pobraniu kości autogennej [74] lub po zapaleniu kości [27, 56, 65, 100, 122].

Przydatność materiałów kościozastępczych sprawia, że znajdują one również zastosowanie w innych specjalnościach stomatologicznych, takich jak: periodontologia, chirurgia szczękowo-twarzowa oraz ogólnomedycznych – ortopedia, laryngologia, okulistyka, chirurgia plastyczna, kardiologia, neurologia. W praktyce stomatologicznej stosuje się różnorodne materiały kostne i kościozastępcze, które w zależności od źródła pochodzenia i budowy zostały podzielone na materiały pochodzenia autogenego, allogennego i ksenogenego oraz materiały alloplastyczne (tab. I) [70, 134].

Tabela I. Podział materiałów kościozastępczych .

RODZAJ MATERIAŁU KOSCIOZASTĘPCZEGO	POCHODZENIE	PRZYKŁADY
AUTOGENNY	Własne tkanki	Błaszka zbita kości Kość gąbczasta Komórki szpiku kostnego
ALLOGENNY =HOMOGENNE	Bank kostny (zwłoki ludzkie)	DFDBA – kość odwapniona, zamrożona i wysuszona FDBA - kość zamrożona i wysuszona
KSENOGENNY =HETEROGENNE	inne gatunki	Kolagen Kość: m.in.: bydłęca Algi morskie
ALLOPLASTYCZNY	syntetyczne	„plaster paryski” Węglan wapnia Fosforan wapnia Ceramika: HA, β -TCP Bioaktywne szkła polimery

Według wielu autorów materiały stosowane do augmentacji kości powinny:

- być biokompatybilne, osteogenne, osteoindukcyjne i osteokondukcyjne¹,
- być strukturalnie podobne do kości,
- nie zmniejszać normalnej aktywności komórek kostnych na ich powierzchni i nie zakłócać naturalnego procesu przebudowy kości,
- posiadać powierzchnię sprzyjającą migracji osteoblastów i osteoklastów,
- być stabilne, tzn. że tempo resorpcji powinno być dostosowane do tempa formowania nowej kości, czyli pozostawać w ciele tak długo jak jest to potrzebne do zastąpienia ubytku nowo utworzoną tkanką kostną,
- stabilizować skrzep, a w związku z tym zapobiegać redukcji objętości i powierzchniowego zakłębnięcia, które dzieje się, gdy rana się kurczy,
- utrzymywać przestrzeń, aby zapobiegać wrastaniu tkanki włóknistej do ubytku, pozwalając osteoblastom kolonizować przestrzeń i indukować formowanie kości [38, 58, 88, 100, 106].

¹ Osteokondukcja – to zjawisko w którym przeszczepy i wszczepy służą jako nieaktywne rusztowanie, względnie pomost dla obecnych w ubytku dojrzewających komórek kostnych [122]. Wspierają fizycznie wzrost kości na swojej powierzchni i nadają kierunek procesowi naprawy, czyli stopniowemu formowaniu kości wokół resorbowanego materiału [62].

Osteoindukcja – proces polegający na indukowaniu ciągu reakcji prowadzących do odbudowy kości w obrębie ubytku kostnego. Zawarte w materiałach wszczepowych białka morfogenetyczne kości (z ang. BMPs – bone morphogenic proteins) inicjują w łożysku różnicowanie się komórek macierzystych do osteoblastów, co ostatecznie prowadzi do odbudowy kości [122].

Osteogeneza – formowanie nowej kości w miejscu bioczym przez osteoblasty obecne w żywym materiale [21, 58, 62, 89, 95, 122].

Na podstawie wytycznych według Luthke-Hermollego, materiały kościozastępcze muszą spełniać następujące warunki:

- nie mogą być kancerogenne i nie mogą przenosić infekcji,
- nie mogą wywoływać martwicy tkanek uwarunkowanej przez toksycność komórkową,
- nie mogą wyzwać reakcji na ciało obce,
- muszą posiadać zdolność resorpcyjną i substytucyjną kości w określonym czasie,
- muszą stymulować regenerację tkanek przyzębia,
- nie może być różnic w działaniu przy porównaniu implantacji krótkoterminowej i odległej,
- muszą poddawać się sterylizacji,
- nie mogą być zbyt kosztowne,
- muszą się łatwo i długo przechowywać,
- ich użycie kliniczne powinno być jak najprostsze [111].

O przeszczepach kostnych autogennych mówimy, kiedy dawca i biorca są identyczni pod względem genetycznym, czyli pochodzą od tego samego osobnika. Występują one w postaci uformowanego przeszczepu lub wiórów kostnych. Wgajają się optymalnie, ze względu na brak bariery immunologicznej, dostarczając tkankowo zgodne komórki kościotwórcze. Mają właściwości osteogenne, osteoindukcyjne i osteokondukcyjne, które zwiększają tworzenie kości. Zarówno z biologicznego jak i immunologicznego punktu widzenia najkorzystniejsze jest stosowanie przeszczepu autogennego, dlatego uważany jest on za „złoty standard” procesów augmentacyjnych [32, 34, 118]. Kość do przeszczepu może być pobrana wewnątrzustnie (wyrostek zębodołowy, bródka, guz szczęki, trójkąt zatrzonowcowy) [22, 122] lub zewnątrzustnie. Zewnątrzustnie fragmenty kostne pobiera się najczęściej z talerza kości biodrowej [17, 43, 114, 129], a ich uzyskanie wymaga wykonania dodatkowego zabiegu chirurgicznego, co niesie za sobą ryzyko powstania szeregu powikłań, takich jak parastezja, defekt kosmetyczny, miejscowa utrata czucia, przewlekły ból [18, 95]. W przypadku większych ubytków problemem może okazać się uzyskanie odpowiedniej ilości materiału [4, 22, 103, 122]. Pacjenci niechętnie poddają się temu zabiegowi ze względu na konieczność hospitalizacji i znieczulenia ogólnego oraz wyższe koszty leczenia [18]. Pobranie fragmentu kości z okolicy wewnątrzustnej niesie za sobą

również szereg komplikacji: dewitalizację zębów przednich w zuchwie w przypadku uszkodzenia tkanek okołowierzchołkowych tych zębów, zmiany w estetyce twarzy, ryzyko uszkodzenia nerwu bródkowego lub dolnych nerwów zębodołowych, złamanie gałęzi zuchwy. Generalnie użycie kości autogennej wiąże się z określonymi niedogodnościami. Przeszczepy autogenne mają tendencję do częściowej, nieprzewidywalnej resorpcji nawet do 50% po 6 miesiącach. Ze względu na fakt, iż reprezentują duże ograniczenia w praktyce klinicznej, stosowanie naturalnych substytutów, takich jak przeszczepy allogenne i ksenogenne, wydaje się być uzasadnioną alternatywą [58, 62, 89, 95, 100].

Wiele powyższych niedogodności eliminuje zastosowanie wszczepów allogenicznych pochodzących od innego człowieka, kiedy dawca i biorca należą do tego samego gatunku, ale różnią się pod względem genetycznym. Mogą być wówczas pozyskiwane ze struktur kości ludzkich z banku tkanek albo otrzymywane ze zwłok i sukcesywnie przetwarzane oraz przechowywane pod różnymi postaciami [90]. Zastosowanie sterylizacji radiacyjnej w połączeniu z głębokim mrożeniem pozbawia je immunogenności i zmniejsza do minimum prawdopodobieństwo wszczęcia wirusowego zapalenia wątroby typu B czy AIDS. Proces wyjałowienia powoduje jednak obniżenie wytrzymałości materiału. Barone i wsp. dokonał augmentacji pionowej i poziomej zanikłego wyrostka zębodołowego szczęki za pomocą głęboko mrożonych bloczków allogennych. Po 5 miesiącach wprowadził implanty uzyskując osteointegrację w 99,2% przypadków, mimo w/w wady [18]. Badania wykazały, że przeszczepy allogenne ulegają rewaskularyzacji i przebudowie, podobnie jak przeszczepy autogenne. Proces ten ma wolniejszy przebieg. Wszczepy allogeniczne dzielimy na zawierające żywe komórki i pozbawione żywych komórek. Do pierwszej grupy zaliczamy komórki szpiku kostnego i liofilizowaną kość gąbczastą (biodrową). Liofilizacja pozbawia niestety tkankę kostną BMP (białek wzrostowych kości), co ujemnie wpływa na proces osteogenezy. Jednak zachowuje matrycę, która wykazuje właściwości osteokondukcyjne. Istnieją dwie podstawowe formy kości allogennej nie zawierającej żywych komórek: FDBA (freeze dried bone allograft) – kość nieodwapniona, zamrożona i wysuszona oraz DFDBA (decalcified freeze dried bone allograft) odwapniona, zamrożona i wysuszona [8, 18, 90, 103]. Dowodzą one swoją przydatność kliniczną, kiedy dostępność przeszczepów autogennych jest ograniczona. Ponadto zaletą ich jest różnorodność kształtów i rozmiarów [90]. Użycie tych przeszczepów oferuje wiele korzyści między innymi poprzez redukcję czasu zabiegu

i czasu znieczulenia, zmniejszenie dyskomfortu i dolegliwości pozabiegowych w porównaniu z przeszczepami autogennymi. Dodatkowo mogą indukować odpowiedź immunologiczną, co może opóźnić fazę wgojenia tych przeszczepów [18, 67]. Simion i wsp. wykorzystał DFDBA z błonami zaporowymi do pionowej augmentacji kości przed implantacją wszczepu. Stwierdził, że DFDBA odpowiada na wprowadzony implant jak tkanka naturalna nieregenerowana gospodarza [113]. Natomiast Iasella i wsp. wykonał badania na ludzkich zębodołach, augmentując je materiałem FDBA i pokrywając błoną resorbowalną. Zauważył zmniejszenie procesu resorpcji w porównaniu z niezaaugmentowanymi zębodołami. Na tej podstawie stwierdził, że po 6 miesiącach tworzą się lepsze warunki do implantacji wszczepu stomatologicznego [69].

Innym typem materiału kościozastępczego są wszczepy ksenogenne (heterogenne), które stanowią materiał kostny pozyskiwany od zwierząt. W tym przypadku dawca i biorca różnią się gatunkowo. Pozyskuje się je z kości zbitej lub gąbczastej, które po odpowiednim przygotowaniu (liofilizacja, sterylizacja radiacyjna) i wprowadzeniu do tkanki biorcy stanowią hydroksyapatytową matrycę dla przyszłej kości. Możemy je podzielić na pochodzące od kręgowców (BioOss, Bio-Gen, Osteograf/N) lub pochodzące od bezkręgowców (Algipore, Biocoral, Pro Osteon). Biomateriały pochodzenia zwierzęcego mają skład chemiczny podobny do hydroksyapatytu w kości. Hallman i wsp. w swoich badaniach opisują, że kryształy w macierzy mineralnej mają właściwości morfologiczne i strukturalne podobne do tej w ludzkiej kości. Podkreślają też, że szorstka powierzchnia wszczepów ksenogennych ułatwia syntezę i proliferację kości na ich powierzchni [62]. Tego typu materiały mają jedynie właściwości osteokondukcyjne [103, 128]. Ze względu na małe ryzyko przenoszenia chorób zakaźnych oraz na omijanie niedoskonałości występujące przy zastosowaniu przeszczepów autogennych przeszczepy ksenogenne są jednymi z najczęściej wykorzystywanych w chirurgii stomatologicznej. Jednym z materiałów ksenogennych jest materiał Bio-Oss[®] (Geislich Biomaterials, Wolhusen, Switzerland) pozyskiwany z całkowicie odbiałczonej kości wołowej – DBBM (deproteinized bovine bone mineral). Przeprowadzone badania z wykorzystaniem tego materiału na zwierzętach [37, 38] oraz u ludzi [11, 39] wykazały jego dużą biozgodność i osteokondukcję [9, 11, 42]. Araujo i wsp. potwierdzają, że Bio-Oss[®] jest właściwym materiałem stanowiącym rusztowanie w procedurach regeneracyjnych zanikłych wyrostków zębodołowych [7]. Udowodniono również, że przyczynia się on również do

stabilizacji skrzepu i zapobiega redukcji objętości kości [35, 38]. Artzi i wsp. wypełniał zębodoły ludzkie bydłą porowatą kością mineralną, uzyskując po 9 miesiącach wysokie wysycenie tkanką kostną w analizie histomorfometrycznej [11]. Duże zainteresowanie wzbudza także materiał Bio-Oss-Collagen, w którym 10% dodatek kolagenu świńskiego ułatwia jego aplikację i swobodne modelowanie. Dzięki temu stosowany jest on często w periodontologii i po usunięciu zębów. W badaniach tego materiału wykonanych przez Cardaropoli i wsp. [35] oraz Fickl i wsp. [49] na psich zębodołach zaobserwowano po 3 miesiącach mniejszą resorpcję niż bez augmentacji. Piattelli i wsp. [101] wprowadzali do ubytków kostnych (poekstrakcyjnych, pourazowych) w obrębie wyrostka zębodołowego materiał Biocoral (Inotek, Saint Gonnery, France) zbudowany głównie z węglanu wapnia, wywodzącego się z naturalnego koralu (97-98%) w formie aragonitu. Po 6 miesiącach cząsteczki Biocoralu zostają całkowicie otoczone dojrzałą kością. Zaleca się stosowanie go w niedoborach kości oraz przed zabiegiem implantacji wszczepu.

Ochrona materiałów pochodzenia ludzkiego i zwierzęcego skłoniła środowisko badaczy do poszukiwania rozwiązań alternatywnych. Doprowadziło to do powstania całego szeregu materiałów alloplastycznych. Wspólne starania chirurgów i badaczy są na dobrej drodze do osiągnięcia wkrótce celu - zmiany złotego standardu kości autogennej [104]. W grupie materiałów alloplastycznych wyróżnia się produkty wytworzone syntetycznie, półsyntetycznie lub pochodzące z naturalnych źródeł organicznych (np. z koralu, z alg: m.in.: Algipore, Interpore 200). Do materiałów syntetycznych należą:

- Bioceramika hydroksyapatytowa (HA Biocer, HT Biocer, Osteograf/D, Straumann Bone Ceramic, NanoBone)
- Trójfosforany wapnia (Ceros, Cerasorb)
- Polimery sztucznej kości (HTR)
- Biologicznie aktywne szkła (BioGran, Perioglass)
- Silikon, szkło wodne, porowata ceramika korundowa, tlenek aluminium i tlenek cyrkonu [103].

Materiały alloplastyczne stosowane są w postaci zwartej (płytek, stożków, kul), w formie porowatej o różnych rozmiarach i kształtach porów, o różnej wielkości granulek i w postaci sproszkowanej [50]. Mogą być resorbowalne lub nieresorbowane. Rozmiar porów dzielimy na 2 grupy: makropory o średnicy porów powyżej 100 μm

i mikropory, gdzie wielkość porów nie przekracza 5 μm . Mikroporowatość odpowiada za bioresorbowanie materiału, a makroporowatość za osteokondukcję oraz dyfuzję składników odżywczych [4]. Pory wielkości 400-600 μm ułatwiają infiltrację tkanek i rewaskularyzację. Pory mniejsze niż 100 μm nie pozwalają na inwazję komórek i kapilar, co może mieć wpływ na proces formowania kości [84]. Optymalna wielkość porów dla osteokondukcji wynosi 150-500 μm [122]. Wraz ze wzrostem mikroporowatości zwiększa się rozległość i tempo penetracji tkanki kostnej [79]. Jednak zbyt duża porowatość zmniejsza właściwości mechaniczne materiałów [26]. W osteointegracji materiału kośćcozastępczego istotne znaczenie ma również przestrzeń pomiędzy cząsteczkami i zależy ona od morfologii, kształtu (sferyczny lub wielokątny) oraz wielkości cząsteczek [26, 62, 75]. Większa porowatość i mniejsza gęstość materiału dają większą powierzchnię dla waskularyzacji i wrastania kości. Porowatość pozwala na reakcję fagocytarną, resorpcję, naciek komórek tworzących kość, wnikanie substancji odżywczych oraz czynników wzrostu [58]. Udział porów w całej objętości określany jest procentowo i w przypadku materiałów kośćcozastępczych wynosi z reguły 30-60% [62].

Wśród wielu zalet materiałów alloplastycznych należy wymienić:

- w odróżnieniu od metali i tworzyw organicznych w zetknięciu z tkankami nie ulegają, albo ulegają tylko nieznacznie, procesom destrukcyjnym,
- dobrze adaptują się w organizmie żywym,
- wykazują dużą i długotrwałą stabilność chemiczną w tkance żywej,
- są niedrażniące,
- są nierakotwórcze,
- cechują się osteokondukcyjnością,
- nie grożą przeniesieniem chorób zakaźnych, wolne są także od obecności prionów,
- posiadają biogodność najwyższą spośród znanych dotychczas materiałów implantacyjnych,
- dobrze znoszą sterylizację [77].

Jednym z powszechnie wykorzystywanych materiałów alloplastycznych jest HTR Synthetic Bone (Bioplant), czyli biokompatybilny, nieresorbowalny polimer zbudowany z PMMA (polimetakrylanu hydroksymetylowego) i PHEMA (Poli metakrylanu hydroksyletylu) oraz wodorotlenku wapnia. Odmiana makrosiateczkowa

znajduje zastosowanie do odbudowy wyrostków poekstrakcyjnych, a mikrosiateczkowa do wypełniania kieszeni kostnych w chorobach przyzębia oraz obszarów wokół implantu. Szabó i wsp. z sukcesem wykorzystali ten materiał do odbudowy dużego defektu w żuchwie [120].

Z kolei bioaktywne szkło jest materiałem biokompatybilnym, najczęściej dostępnym m.in. jako Perioglass (USA). Po implantacji wiąże kolagen, czynniki wzrostu i fibrynę do wytworzenia porowatej macierzy, która pozwala na wnikanie komórek osteogennych. Taka macierz zapewnia odporności na zgniatanie, ale nie daje wsparcia strukturalnego [50]. Bioaktywne szkło jest twarde, lite oraz nieporowate. Ma o wiele większą siłę mechaniczną od TCP, co daje mu większą odporność na nawiercanie i kształtowanie. Jednak może się łamać podczas tego procesu, więc ostatecznie jest trudny do umieszczenia w szkielecie [58]. Froum i wsp. wykorzystali bioaktywne szkło z bardzo dobrym efektem do augmentacji zębodołów ludzkich, osiągając lepsze warunki do implantacji wszczepów po 6-8 miesiącach w porównaniu z miejscami niezaaugmentowanymi [51]. Camargo i wsp. wypełnił zębodoły po ekstrakcji bioaktywnym szkłem i pokrył warstwą siarczanu wapnia. Zaobserwował większe wypełnienie kością w porównaniu z grupą kontrolną, w przypadku której zębodoł pozostał niewypełniony [33].

Największym zainteresowaniem spośród materiałów syntetycznych cieszy się ceramika wapniowo-fosforanowa (Ca-P) ze względu na swoje duże podobieństwo do składników kości. Już we wczesnych latach 70.tych badania kliniczne udowodniły jej przydatność w gojeniu kości. Fosforany wapnia są materiałami dobrze tolerowanymi przez organizm. Mają działanie osteokondukcyjne, zwiększają początkowe formowanie kości i szybko ulegają osteointegracji². Ze względu na skład fosforany wapnia dzielimy na: HA, β -TCP, dwufazowy fosforan wapnia będący mieszaniną HA i β -TCP oraz niespiekany fosforan wapnia. Z uwagi na właściwości biologiczne hydroksyapatyt i TCP są używane najczęściej [27].

Ze względu na swoją strukturę zbliżoną do mineralnych składników tkanki kostnej bioceramiki uzyskiwane z fosforanu wapnia, takie jak HA i β -TCP są osteofilne

² Osteointegracja – jest pojęciem biologicznym, którym określa się zjawisko pełnego wgojenia martwego, metalowego elementu w żywą kość. To mechanizm zakotwiczenia, który pozwala na zamocowanie elementów konstrukcji protetycznej.

i biokompatybilne, bo mają strukturę podobną do mineralnych składników tkanki kostnej [36].

Ceramika wapniowo-fosforanowa jest dostępna w kilku postaciach, takich jak: proszek [93], granulaty [65, 126, 132, 137], walec [30, 133], arkusze [123], twarde i porowate ceramiki oraz cementy [105]. Proszkowa postać jest przydatna do leczenia: ubytków miazgi zębowej, nadwrażliwości zębiny w okolicy obnażonych szyjek zębowych, perforowanych kanałów korzeniowych lub uszczelniania kanałowego. Granule stosuje się z kolei do leczenia ubytków kostnych przyzębia oraz do wypełniania pooperacyjnych ubytków kostnych w żuchwie i szczęcie [84].

Pierwsze kliniczne zastosowanie fosforanu wapnia, w którym odnotowano odbudowę defektu kości, przypada na rok 1920 i należy do Albee. Albee i Morrison dowodzą, że ilość i tempo wzrostu jednostki kości zwiększa się po zastosowaniu β -trójfosforanu wapnia do ubytku kostnego [cyt. za 96].

Kolejnym materiałem, który okazał się przydatny był syntetyczny hydroksyapatyt (HA) będący w użyciu od lat 70. tych, który zawiera fosforan wapnia. Hydroksyapatyt może występować w formie naturalnej. Najczęściej pochodzi z koralowca. Hydroksyapatyty są biokompatybilnymi wypełniaczami ubytków kostnych. Nie stwarzają możliwości odbudowy pełnowartościowej kości, ze względu na wolną resorpcję oraz duże i nieregularnie wykształcone kryształy. Wprowadzone do ubytku powodują zmniejszenie krwawienia i objętości skrzepu, przez co przyspieszają regenerację i zapobiegają powikłaniom zapalnym [103]. Materiał ten charakteryzuje się wysoką odpornością na ściskanie, przy dużej kruchości i niskiej odporności na rozciąganie. Ostatnio jest często używany jako nośnik czynników wzrostu i BMP [58].

Inną opcją jest fosforan wapnia do wstrzykiwań. Jednym z takich materiałów jest Skeletal Repair System (SRS; California) złożony z nieorganicznego wapnia i fosforu, który twardnieje w przeciągu minuty, formując mineralną fazę kości [50]. Generalnie materiały zawierające HA są uważane za nie/lub wolno resorbowalne, podczas gdy TCP za materiał o szybkim tempie resorpcji [32, 71]. TCP inicjuje fazę mineralizacji, a HA zabezpiecza objętość augmentowaną. Dwufazowe fosforany wapnia są materiałami złożonymi z HA i TCP. Przez zmianę proporcji HA/TCP można wpłynąć na tempo substytucji kości i bioaktywność tych materiałów [79]. Artzi i wsp. zastosował z powodzeniem dwufazowy fosforan wapnia o stosunku HA do TCP równym 60%:40% w zabiegu podniesienia dna zatoki szczękowej u ludzi przed planowanym zabiegiem implantacji wszczepu [14]. Z kolei Jensen 2007 [72] badał materiał dwufazowy

Straumann Bone Ceramic® o stosunku HA:TCP = 60:40, o wielkości makroporów 100-500 μm i porowatości rzędu 90%. Wykazał, że im większy stosunek TCP do HA, tym większe tempo resorpcji.

Kolejnym materiałem ceramicznym będącym w użyciu klinicznym jest osteokondukcyjny kompozyt złożony z HA, TCP i kolagenu typu I i III. Połączony ze szpikiem kości autogennej kompozyt ma dostarczyć komórek osteoprogenitorowych i innych czynników wzrostu [50]. W badaniach dowiedziono, że jest on tak efektywny i tak bezpieczny jak przeszczep autogeny [32]. Uzyskano podobne wyniki z wykluczeniem wielu wad przeszczepu autogenego [40].

β -TCP wykazał zadowalające efekty w badaniach *in vitro* [61, 135], *in vivo* na zwierzętach [12, 131] oraz *in vivo* na ludziach [97, 119, 137, 138]. Jego wysoką biokompatybilność udowodniono w wielu eksperymentach [65, 96]. Potwierdzona została także jego doskonała osteokondukcyjność [65, 137]. Utrzymuje przestrzeń w czasie przebudowy kości [57]. β -TCP jest przydatny w wypełnianiu zębodołów [121, 124]. β -TCP jest najczęściej używanym materiałem alloplastycznym w implantologii [62]. Ten bioaktywny ceramik okazał się bezpieczny, nietoksyczny, bez ryzyka przenoszenia chorób lub właściwości odpowiedzi immunogennej, użycie i przechowywanie jest łatwe. Wskazuje wyższą osteokondukcyjność niż HA [79, 96]. W literaturze istnieją liczne doniesienia dotyczące szerokiego zastosowania TCP w różnych formach. Szubert badał wpływ dwuortofosforanu trójwapnia, stanowiący mieszaninę fazy α - i β -TCP. Stwierdził, że poekstrakcyjna aplikacja biokompatybilnego materiału TCP do zębodołu, skutecznie chroni wyrostek przed nadmierną utratą jego objętości [121].

5. BIODEGRADACJA MATERIAŁU TCP

Trójfosforan wapnia (TCP) występuje w dwóch fazach: α -TCP i β -TCP w zależności od typu spiekania i wilgotności. β -TCP jest stechiometrycznie podobny do amorficznego biologicznego prekursora minerału kości, który charakteryzuje się stosunkiem molowym Ca:P=1:5. Jego właściwości są bardzo podobne do nieorganicznej fazy kości, która składa się na 60-70% ludzkiej kości [50, 79]. Obie formy są resorbowane przez komórki, przy czym β -TCP jest bardziej stabilny i mniej rozpuszczalny. Wobec jego wielu zalet takich jak: biokompatybilność, bioaktywność,

osteokondukcyjność, bezpośrednie łączenie z kością, można znaleźć także wady – jest kruchy ze względu na niską odporność na odkształcenia plastyczne [27, 96]. β -TCP podlega procesowi resorpcji polegającym na stopniowym jego wchłanianiu. Resorpcję TCP jako pierwszy badał Driskill i wsp. w późnych latach 70.tych XX wieku [26]. β -TCP jest resorbowane na dwóch drogach:

1. Chemiczne rozpuszczenie w interakcji z płynem zewnątrzkomórkowym
2. Fagocytoza i wewnątrzkomórkowe trawienie pod wpływem aktywności komórkowej (głównie osteoklasty) [24,82].

W procesie tym wyróżnia się dwie fazy: resorpcji i migracji. Osteoklasty są głównymi komórkami biorącymi udział w fizjologicznej resorpcji zmineralizowanej tkanki kostnej. Różnicują się w kontakcie z kością z jednokomórkowych prekursorów szpiku. Optymalne pH dla liczby i aktywności resorpcyjnej osteoklastów wynosi 6.8-7.2 [20]. Poza osteoklastami komórkami biorącymi udział w procesie resorpcji są makrofagi i komórki olbrzymie wielojądrzaste [78]. Rozpuszczalność ceramiki wpływa na aktywność resorpcyjną osteoklastów i na wzór resorpcji. Kiedy osteoklasty przylegają do kości, zachodzą zmiany w cytoszkielecie aktywowanych osteoklastów, prowadząc do ich rozprzestrzeniania i polaryzacji. Ten proces jest częściowo indukowany przez integryny osteoklastów, które wiążą specyficzne białka macierzy zewnątrzkomórkowej, szczególnie osteopontynę [47, 78]. Białka te są produkowane przez osteoklasty i odkładane na powierzchni zmineralizowanej. Osteopontyna ułatwia przyleganie (lub odłączanie) osteoklastów do powierzchni zmineralizowanej kości. Alternatywnie rozważa się możliwość, że osteopontyna pełni rolę poresorpcyjnego sygnału rekrutowania osteoblastów oraz nakierowania mineralizacji na formowanie osteoidu [47]. Z chwilą gdy osteoklasty przylgną do powierzchni zmineralizowanej, zaczynają produkować pozakomórkowy układ na połączeniu osteoklast-podłoże (powierzchnia ceramiki), do którego wydzielają kwas. Minerale Ca-P zostaje biernie usuwany w wysoce kwaśnym mikrośrodowisku tego pozakomórkowego układu [20].

Przyjmuje się, że zewnątrzkomórkowe stężenie Ca^{2+} jest najważniejszym czynnikiem w procesie resorpcji. Wysokie stężenie tego jonu powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} , skutkując hamowaniem resorpcji kości przez osteoklasty i odłączaniem ich od powierzchni kości. Uważa się, że wysokie stężenie Ca^{2+} hamuje wczesne etapy resorpcji. Określone stężenie Ca^{2+} reguluje resorpcję w mikrośrodowisku układu osteoklast-podłoże, a nie w otaczającym podłożu. Dodanie

wysokiego stężenia Ca^{2+} do pożywki nie zakłóci resorpcji, jeśli nie będzie miało dostępu do połączenia osteoklast-podłoże. Wydzielanie kwasu przez osteoklasty powoduje uwolnienie minerału z powierzchni podłoża, prowadząc do wzrostu stężenia Ca^{2+} w tym układzie. Mechanizm rozpoznający wysokie stężenie Ca^{2+} w mikrośrodku układu prowadzi do zatrzymania fazy resorpcyjnej, rozpadu układu i rozpoczęcia fazy migracji cyklu resorpcyjnego.

Ze względu na fakt, że β -TCP jest wysoce rozpuszczalny w kwasie, wzrost stężenia Ca^{2+} w kwaśnym środowisku układu jest tak duży, że podczas każdego cyklu resorpcyjnego przesunięcie z fazy resorpcji do fazy migracji zachodzi dość wcześnie. Zanim zatoka resorpcyjna stanie się wystarczająco duża, osteoklasty rozpoczynają migrację, wychodząc poza zatokę. Następnie rozpoczyna się kolejny cykl resorpcyjny. W wysoce rozpuszczalnym β -TCP reakcja nie jest całkowicie powstrzymywana, dopóki osteoklasty nie uformują nieciągłego układu zatok, który wygląda jak „łańcuch małych wysp”. Na jedną granulę β -TCP przypada 40-60 zatok z osteoklastami. Osteoklasty resorbują powierzchnię ceramiki stopniowo podczas każdej z faz resorpcji, po której następuje faza migracji. Brak ciągłości tłumaczy się trójwymiarową strukturą materiału, która nie jest jednolita, prezentując puste przestrzenie i szczyty co może być przeszkodą w ciągłej resorpcji. Zmniejszanie objętości materiału zachodzi obwodowo i centralnie [26, 82, 100, 135].

Po 7 dniach następujących po sobie procesów resorpcyjnych obserwowano tworzenie nowej kości na powierzchni biomateriału. Proteiny syntetyzowane przez osteoblasty krążą w płynach w mikroporowatości materiału. Ceramika Ca-P stopniowo wzbogaca się w białka kości, co sprzyja później różnicowaniu osteoklastów. To tłumaczy wzrost liczby osteoklastów od 7 dnia po implantacji materiału [20]. Wysokie stężenie Ca^{2+} spowodowane rozpuszczeniem β -TCP stwarza właściwe środowisko dla osteogenezy. „Częściowe rozpuszczenie β -TCP, i dodatkowo aktywowane osteoklasty, powodują przesylenie środowiska jonami wapnia i fosforowymi, co w następstwie prowadzi do precypitacji nowych kryształów apatytów poprzez przyłączanie innych jonów CO_3^{2-} , Mg^{2+} , HPO_4^{3-} z płynów biologicznych. Zlewanie się faz biologicznego apatytu z resztek kryształów materiału daje szkielet do dalszego wrastania kości. Proces odbudowy polega na rozpuszczaniu kryształów fosforanowo-wapniowych, a następnie precypitacji kryształów HA w mikroporach w pobliżu strefy rozpuszczających się kryształów” [121]. Granule są rozpuszczane, a w miejsce tej resorpcji tworzona jest tkanka kostna. Osteogeneza jest kontynuowana po rozpuszczeniu β -TCP, dlatego powierzchnia

kontakty β -TCP - kość ma niewyraźne granice [54]. W dniu 14, 28, 56 powierzchnia β -TCP znacznie się zmniejsza w stosunku do dnia 4 i 7, co świadczy o tym, że materiał jest resorbowany w sposób chronologiczny [78]. Pozytywna ekspresja na kolagen typu I w zatokach resorpcyjnych dalej wspomaga występowanie resorpcji przez osteoklasty. Przemawia za tym faktem także obecność wyraźnych zatok resorpcyjnych [41, 100].

Resorpcja i konwersja w kość zachodzi w różnych fazach. W pierwszej resorpcja kości gospodarza poprzedza apozycję kości na rusztowaniu β -TCP. W następnej fazie dochodzi do dalszej resorpcji β -TCP i przebudowy kości, co manifestuje się wzrostem zagęszczenia beleczek kostnych [55].

Ideałem byłaby synchronizacja całkowitej resorpcji materiałów wypełniających z jednoczesnym nowotworzeniem tkanek, aby zakończenie całkowitej regeneracji pokrywało się z początkiem resorpcji użytego materiału kostnego lub kościozastępczego [122]. β -TCP prezentuje wyraźną resorpcję przez cały okres trwania, co potwierdzają wcześniejsze badania na zwierzętach [12, 32, 48, 130] i na ludziach [71, 126]. β -TCP ulega resorpcji i rozfragmentowaniu w okresie 6-18 miesięcy [79].

6. TWORZENIE SIĘ KOŚCI NA BAZIE TRÓJFOSFORANU WAPNIA (TCP)

Jak wynika z doniesień opartych na badaniach histologicznych w procesie tzw. wgapiania materiałów kościozastępczych obserwuje się podobne zjawiska, jakie zachodzą w trakcie gojenia ran kostnych. Zasadniczą różnicą jest fakt, że po wprowadzeniu materiału do ubytku kostnego dochodzi dodatkowo reakcja na ciało obce z przejściowymi oznakami zapalenia. W tej fazie stwierdzoną histologicznie reakcją na ciało obce jest m.in. pojawienie się makrofagów i wielojądrzastych komórek olbrzymich, które odgrywają kluczową rolę w resorpcji materiału. Z praktycznego punktu widzenia pozytywnym zjawiskiem śródzabiegowym jest obecność krwi w ubytku kostnym, co sprawia, że pomiędzy granulami TCP dochodzi do utworzenia skrzepu z dużą liczbą komórek fibroblastopodobnych. Materiał porowaty jest przenikany przez kanały odżywcze i osteoblasty. Te ostatnie pod wpływem stymulowania formują osteoid, do którego odkładane są minerały pochodzące z rozpadu materiału kościozastępczego. Następnie skrzep ulega organizacji z udziałem granulocytów i preosteoblastów. Po 7 dniu od wprowadzenia materiału widoczne jest formowanie kości na obwodzie ubytku wypełnionego TCP. W części centralnej ubytku

obserwuje się brak kości, a cząsteczki TCP otoczone są osteoidem [12]. Od 14 dnia rozpoczyna się formowanie kości w części centralnej oraz zaznaczają się naczynia krwionośne między granulami [78]. Po 4 tygodniach nowoutworzona kość prezentuje nieregularną strukturę. Powierzchnie z intensywnym wrastaniem kości występują naprzemiennie z obszarami, gdzie cząsteczki TCP są zatopione tylko w tkance włóknistej. W miejscach występowania tkanki kostnej cząsteczki TCP są w większości włączone się w rusztowanie tworzącej się kości splotowatej. W pierwszej kolejności następuje wrastanie tkanki naczyniowo-włóknistej do dużych porów, a następnie apozycja kości na wewnętrznej ich powierzchni. Jednocześnie komórki osteoblastopodobne mineralizują mikroporowatą strukturę między małymi aglomeratami TCP, co przypada na około 6 tygodni gojenia. Po 12 tygodniach uwidacznia się ścisły kontakt materiału z tkanką kostną, brak tkanki włóknistej między granulami, a także dochodzi do wypełnienia wszystkich ubytków jednorodną strukturą tkanki kostnej, której dojrzałość jest jednak mniejsza od dojrzałości tkanek gospodarza [27]. W jej skład wchodzi dość grube beleczki zbudowane z równolegle ułożonych włókien i blaszek kostnych odkładanych na powierzchni nowo utworzonej kości splotowatej oraz na pozostałościach TCP.

Po 6 miesiącach zębodół jest prawie całkowicie wypełniony kością, a cząsteczki TCP są wbudowane w nową kość [12]. Po 24 tygodniach zaznacza się wyraźnie proces przebudowy kości. Rozmiar i liczba cząsteczek materiału ulegają znaczącej redukcji. Wtórne osteony i pakiety blaszek można zaobserwować w obrębie i na powierzchni beleczek kości gąbczastej. Niektóre cząsteczki TCP są ciągle w kontakcie ze szpikiem kostnym i podlegają dalszej resorpcji pod wpływem osteoklastów i komórek olbrzymich [32]. Wraz ze starzeniem materiału, procent zmineralizowanej tkanki kostnej wzrasta, aż zębodół zostanie wypełniony zmineralizowaną kością i naczyniami krwionośnymi. Po 12 miesiącach nowa kość daje się łatwo rozróżnić od otaczającej, dobrze zorganizowanej kości gospodarza. Po 24 miesiącach, obserwując kość pod mikroskopem spolaryzowanym, można stwierdzić, że nie osiągnęła ona jeszcze ostatecznej dojrzałości [12].

Substytuty kości charakteryzują się jedynie osteokondukcją i osteointegracją, dlatego dobrze łączyć je np. z komórkami osteogennymi, osteoindukcyjnymi czynnikami wzrostu [58]. Możliwe jest łączenie β -TCP z czynnikami wzrostu, osoczem bogatym w płytki oraz z kolagenem w celu przyspieszenia procesu regeneracji kości [140]. Kolagen typu I jest efektywnym stymulatorem osteogenezy, który przyspiesza

proces gojenia kości [61], a w połączeniu z β -TCP promuje osteogenezę przez wspieranie różnicowania i proliferacji osteoblastów. β -TCP łączą się ściśle z włóknkami kolagenu i z sobą nawzajem. To ściśle połączenie może być związane z reakcją pomiędzy jonami Ca^{2+} w cząsteczkach a grupami karboksylowymi łańcuchów polipeptydowych kolagenu. Wszczepienie samego kolagenu nie spowoduje powstania tkanki kostnej. W większości tworzy się tkanka łączna niezmineralizowana, stąd dodatek TCP jest uzasadniony [133]. Preparatem, który spełnia ten warunek jest R.T.R. firmy Septodont dostępny w postaci granulatu i walca. Ta druga postać stanowi mieszaninę β -TCP i kolagenu. Wojtowicz [133] i Brkovic [30] z powodzeniem wykorzystali R.T.R. w formie walca do augmentacji ubytków poekstrakcyjnych.

Brak doniesień w dostępnym mi piśmiennictwie na temat porównania materiału R.T.R. z dodatkiem kolagenu oraz czystym β -TCP skłonił mnie do podjęcia badań nad przydatnością tych materiałów w zabiegach przedimplantacyjnych.

II. CEL PRACY

Celem pracy jest ocena przydatności dwóch postaci preparatu R.T.R. (Resorbable Tissue Replacement) do wypełniania zębodołów.

Cele szczegółowe:

1. Ocena przebiegu procesu gojenia zębodołów po zastosowaniu dwóch form materiału R.T.R..
2. Ocena stopnia zaniku kości wyrostka zębodołowego miejscu wprowadzonego do zębodołów preparatu R.T.R..
3. Ocena kliniczna kości podczas zabiegu implantacji wszczepów w miejscu wprowadzonego materiału R.T.R..
4. Ocena histologiczna i histomorfometryczna powstałej tkanki po 12 miesiącach od implantacji materiału.

III. MATERIAŁ I METODY

Zaplanowane badania składały się z trzech etapów o długich przedziałach czasowych. W pierwszym oceniano proces gojenia się zębodołu po wprowadzeniu materiału TCP, a w kolejnym, podczas implantacji wszczepów, pobierano materiał w celu przeprowadzenia oceny mikroskopowej nowopowstałej kości. W ostatnim etapie obserwowano przebieg procesu osteointegracji wszczepów stomatologicznych.

Badaniem objęto łącznie 58 osób, w tym 34 kobiety i 24 mężczyzn w wieku od 21 do 57 lat (śr. 36,2). Do badania kwalifikowano osoby ogólnie zdrowe, u których przeprowadzono badanie kliniczne i analizę zdjęć rentgenowskich wewnątrzustnych małowymiarowych oraz zewnątrzustnych ortopantomograficznych. Pacjentów kwalifikowano do badań przy uwzględnieniu następujących kryteriów:

- istnienie bezwzględnego wskazania do wykonania ekstrakcji zęba,
- stwierdzenie warunków umożliwiających leczenie z wykorzystaniem implantów stomatologicznych.

Dla celów badawczych u wszystkich 58 osób wykonano ekstrakcję zęba, w tym u 49 pacjentów należących do grupy badanej i u 9 w grupie kontrolnej. Łącznie u wszystkich pacjentów wykonano 34 zabiegi usunięcia zęba w szczęcie oraz 24 w żuchwie (tab. II).

Tabela II. Liczby zabiegów ekstrakcji zębów w grupie badanej i kontrolnej z podziałem na szczękę i żuchwę.

GRUPA	Szczęka	Żuchwa
Grupa badana	29	20
Grupa kontrolna	5	4
Razem	34	24

Najczęstszym wskazaniem do usunięcia zębów było ich zniszczenie procesem próchnicowym w stopniu uniemożliwiającym leczenie zachowawcze lub protetyczne oraz brak możliwości przeprowadzenia leczenia endodontycznego czy chirurgiczno-zachowawczego w przypadku przewlekłych zapaleń tkanek okołowierzchołkowych (ryc. 1-6). Szczegółowy wykaz wskazań do usunięcia zęba z uwzględnieniem podziału na szczękę i żuchwę przedstawia tab. III.

Tabela III. Wskazania do ekstrakcji zęba u osób objętych badaniem.

	Szczęka	Żuchwa	Razem
Zęby z martwą miazgą oraz zniszczeniem korony zęba nie dającym się odbudować zachowawczo/protetycznie	30	10	40
Brak możliwości przeprowadzenia/nieskutecznie prowadzone leczenie endodontyczne	3	10	13
Perforacja dna komory	0	2	2
Złamanie w obrębie korzenia	2	0	2
Resorpcja zewnętrzna korzenia	0	1	1
Razem	35	23	58

Kwalifikując pacjentów do badań, brano pod uwagę zęby od centralnego siekacza do drugiego trzonowca. Kolejnym warunkiem było zachowanie po usunięciu zęba zębodołu pięćściennego.

Pacjenci zostali poinformowani o:

- przebiegu badania na poszczególnych jego etapach,
- wykorzystywanych w badaniach materiałach,
- możliwości wystąpienia powikłań związanych z zabiegiem i przebiegiem gojenia,
- fakcie, że powodzenie samego zabiegu, jak i okres przetrwania wszczepu w jamie ustnej są niemożliwe do przewidzenia w pojedynczym przypadku (prognozowanie jest oparte na danych statystycznych),
- kosztach leczenia.

Wszyscy podpisali zgodę na przeprowadzenie badań.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu podczas posiedzenia w dniu 18.05.2006 r.- numer uchwały 641/06.

Badania kliniczne przeprowadzono w Klinice Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu od lipca 2006 r. do listopada 2009 r.

Do grupy badanej zakwalifikowano 49 osoby, w tym 27 kobiet i 22 mężczyzn. Wiek i płeć objętych badaniem pacjentów ilustruje tabela IV.

Tabela IV. Rozkład wiekowy w zależności od płci u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do grupy badanej.

Grupa badana	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Q25	Mediana	Q75
Kobiety	27	34,7	11,5	26	29	44
Mężczyźni	22	29,9	6,4	26,3	29,5	33,5
Ogół	49	32,6	9,8	26	29	36

U 3 osób podczas zabiegu ekstrakcji zaistniała konieczność wykonania zabiegu dłutowania korzeni. Utrata jednej ze ścian zębodołu zmieniła założenie podjętych badań. Pacjenci ci zostali wykluczeni z dalszych etapów badań. Zatem grupę badaną stanowiło 46 pacjentów w wieku od 21 do 57 lat (śr. 33,1), w tym 25 kobiet i 21 mężczyzn. W szczyście wykonano 27 zabiegów implantacji materiału, a w żuchwie 19. Szczegółowy rozkład pacjentów względem płci i lokalizacji zabiegu przedstawiono w tabeli V.

Zębodoły wypełniono materiałem R.T.R. w postaci walca lub granulatu. Z powyższych względów badanych podzielono na 2 grupy: A oraz B. Grupę A stanowiło 24 pacjentów w wieku od 24 do 25 lat (śr. 35), u których do zębodołów wprowadzono materiał R.T.R. w formie walca (tab. VII). Do grupy B zakwalifikowano 22 pacjentów w wieku 21-57 lat (śr. 31,2), u których po usunięciu zęba zębodoł wypełniano preparatem w formie proszku (tab. VIII).

Grupę kontrolną stanowiło 9 pacjentów, w tym 7 kobiet i 2 mężczyzn w przedziale wiekowym od 22 do 55 lat (śr. 39,8). W tej grupie nie wprowadzono materiału do zębodołu po usunięciu zęba, pozostawiając go do gojenia na podłożu organizacji skrzepu. Szczegółowe dane dotyczące grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli VI.

Tabela V. Grupy pacjentów, u których zastosowano materiał R.T.R. pod postacią walca lub granulatu względem płci oraz względem lokalizacji zabiegu.

GRUPA BADANA	Płeć	Grupa A	Grupa B	Suma
Szczęka	Kobiety	10	6	27
	Mężczyźni	8	3	
Żuchwa	Kobiety	3	7	19
	Mężczyźni	3	6	
Suma		24	22	46

Tabela VI. Wiek pacjentów w zależności od płci w grupie badanej i kontrolnej.

Grupa	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Q25	Mediana	Q75
Badana	49	32,6	9,8	26	29	36
kontrolna	9	39,8	11,3	34	42	46

Tabela VII. Wiek pacjentów w zależności od płci w grupie badanej A.

Grupa badana A	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Q25	Mediana	Q75
Kobiety	13	37,1	10,3	28	36	45
Mężczyźni	11	32,6	7,1	27,5	32	34,5
Ogół	24	35	9,1	28	33,5	40

Tabela VIII. Wiek pacjentów w zależności od płci w grupie badanej B.

Grupa badana B	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Q25	Mediana	Q75
Kobiety	13	32,9	13,0	24	26	38
Mężczyźni	9	28,7	3,9	28	29	30
Ogół	22	31,2	10,3	24	28	34,3



Ryc. 1. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 27-letniego pacjenta z grupy A (zab 24). Całkowite zniszczenie korony zęba procesem próchnicowym.



Ryc. 2. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 27-letniej pacjentki z grupy B (zab 46). Widoczne zmiany okołowierzchołkowe.



Ryc. 3. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 24-letniego pacjenta z grupy B (ząb 46). Zniszczenie próchnicowe zęba uniemożliwiające odbudowę zachowawczą i protetyczną. Widoczne poszerzenie szpary ozębnowej wokół korzenia bliższego.



Ryc. 4. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 30-letniego pacjenta z grupy B (ząb 36). Przewlekłe zapalenie tkanek okołowierzchołkowych przy braku możliwości przeprowadzenia ponownego leczenia endodontycznego.



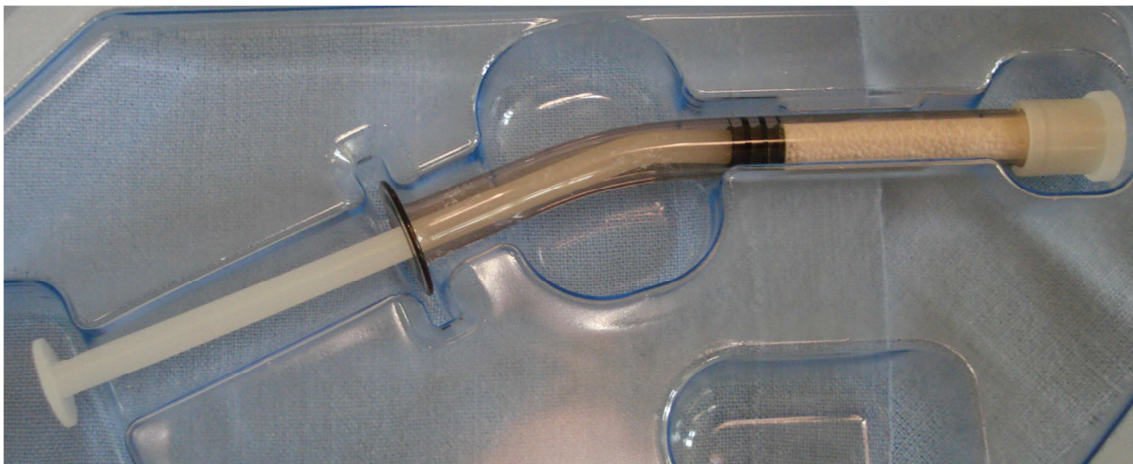
Ryc. 5. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 23.letniego pacjenta z grupy B (zab 46). Przewlekłe zapalenie tkanek okołowierzchołkowych, niepowodzenie w leczeniu kanałowym.



Ryc. 6. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 26.letniego pacjenta z grupy B (zab 36). Przewlekłe zapalenie tkanek okołowierzchołkowych z resorpcją zewnętrzną korzeni.

1. ETAPY BADAŃ KLINICZNYCH

Zaplanowane i przeprowadzone badania składały się z dwóch etapów. W pierwszym wykonywano zabieg usunięcia zęba i umieszczenia w zębodołach badanego materiału. W badaniu zastosowano czysty fazowo β -TCP o nazwie R.T.R. firmy Septodont w formie granulatu (ryc. 7) i walca (ryc. 8). Pierwsza postać to porowate granulki β -TCP w rozmiarach od 500 μm do 1 mm. Rozmiary makroporów kształtują się od 100 μm do 400 μm , a mikropory mają średnicę mniejszą niż 10 μm . Druga postać ma kształt walca i składa się z granulek β -TCP, pokrytych włóknami kolagenowymi pochodzenia zwierzęcego (wołowego) o wysokiej klasie czystości, spełniających wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO) i Unii Europejskiej w zakresie bezpieczeństwa. Walec w momencie kontaktu z krwią pacjenta (lub z solą fizjologiczną) przyjmuje konsystencję żelu, umożliwiającą dopasowanie się materiału do miejsca jego zastosowania. Po odpowiednim zaopatrzeniu zębodołu prowadzono obserwacje kliniczne przez okres 12 miesięcy. Polegały one na ocenie przebiegu procesu gojenia się zębodołów. Po stwierdzeniu na podstawie badania radiologicznego, że zębodoł wypełniony jest tkanką kostną przystępowano do implantacji wszczepu stomatologicznego. Podczas zabiegu wprowadzania implantu oceniano nowo powstałą kość oraz pobierano materiał do badań mikroskopowych, którym była zawartość trepanu zastosowanego do stworzenia łoża dla wszczepu. Po upływie czasu potrzebnego dla uzyskania prawidłowej osteointegracji wszczepu u pacjentów wykonywano drugi etap leczenia implantologicznego. Po wygojeniu się tkanek miękkich kierowano pacjentów do leczenia protetycznego.



Ryc. 7. Materiał R.T.R. w formie granulatu.



Ryc. 8. Materiał R.T.R. w formie walca.

1.1. PIERWSZY ETAP BADAŃ KLINICZNYCH

Zabieg ekstrakcji zęba wykonywano w znieczuleniu miejscowym nasiękowym i przewodowym, wykorzystując standardowe techniki znieczulania. Do znieczulenia użyto 4% Ubistesin™ (3M ESPE AG) (Articaini hydrochloridum 1:100000 Epinephrini hydrochloridum). Po zweryfikowaniu skuteczności znieczulenia przeprowadzono ekstrakcję zęba, dążąc do uzyskania modelowego ubytku pięciościennego. W przypadku zębów wielokorzeniowych separowano korzenie zęba i ostrożnie usuwano tak, aby zmniejszyć ryzyko złamania ścian zębodołu. W przypadku uszkodzenia ściany zębodołu pacjenta dyskwalifikowano z dalszych etapów badań.

U pacjentów grupy badanej natychmiast po usunięciu zęba wykonano cięcie trapezowe w przedsionku jamy ustnej w obszarze obejmującym zębodół zęba zakwalifikowanego do ekstrakcji. Po odpreparowaniu płata śluzówkowo – okostnowego do zębodołu wprowadzano materiał R.T.R. w grupie A w postaci walca, a w grupie B w formie granulatu. Aplikowano go bez ucisku, stwarzając warunki do nasączenia preparatu krwią. Zapewniono w ten sposób dobre warunki do wytworzenia skrzepu w przestrzeniach wokół materiału [32]. Następnie w celu pokrycia zębodołu mobilizowano płat śluzówkowo – okostnowy poprzez podcięcie okostnej. Tak przygotowany płat pozwalał na szczelne zamknięcie zębodołu bez napięcia tkanek miękkich. Brzegi rany zszywano pojedynczymi szwami węzełkowymi przy użyciu niewchłanianych nici Dafilon® 5,0 (B.Braun). Szwy usuwano po 7 dniach od zabiegu [67]. Przebieg pierwszego etapu badań klinicznych przedstawiono na rycinie 9 (A-F).

Zabiegi przeprowadzono w osłonie antybiotykowej Clindamycin MIP 0,6 g, zalecając 1 tabletkę godzinę przed zabiegiem, a następnie 1 tabletkę co 12 godzin przez okres 6 dni. Profilaktycznie przepisywano również środek przeciwbólowy Ketonal forte 0,1g. Zalecono płukanie jamy ustnej 0,1% roztworem chlorheksydyny 3 razy dziennie przez 2 tygodnie.

U pacjentów grupy kontrolnej po zabiegu ekstrakcji zęba wykonanej w sposób opisany wyżej, nie przeprowadzono zabiegu augmentacji, a zębodół pozostawiano do samoistnego gojenia na podłożu organizacji skrzepu.

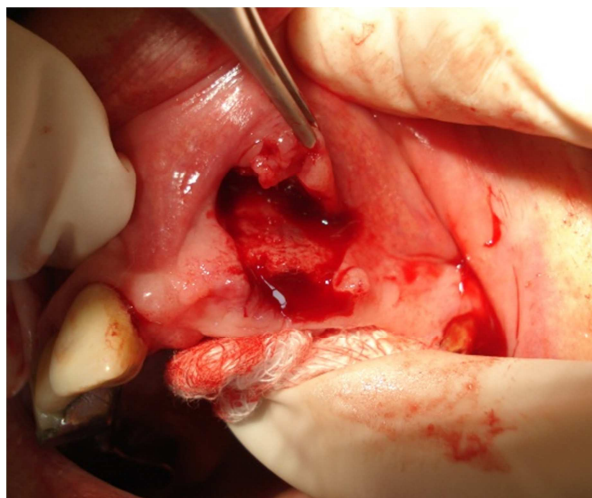
Ryc. 9. Pierwszy etap badań klinicznych (A-F).



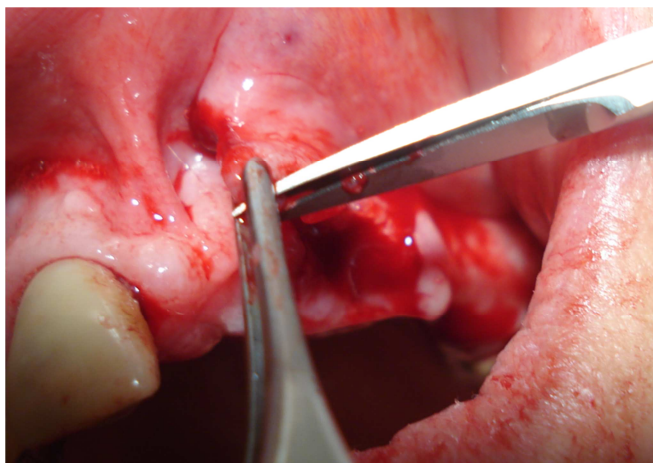
A) Korzeń zęba 22 zakwalifikowany do ekstrakcji.



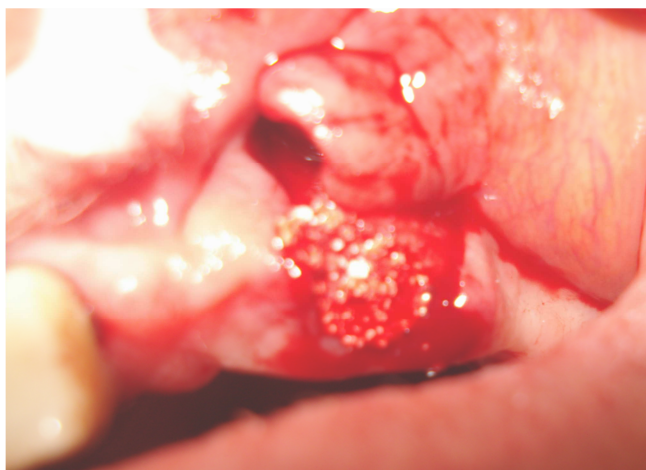
B) Usunięty korzeń zęba 22.



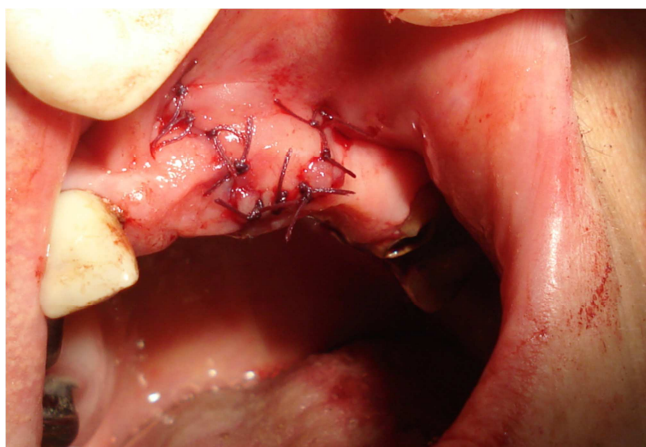
C) Cięcie trapezowe przedsinikowe i odpreparowany płat śluzówkowo-okostnowy.



D) Przygotowanie płata śluzówkowo-okostnowego.



E) Wprowadzenie materiału R.T.R. do zębodołu.



F) Zaopatrzenie rany pojedynczymi szwami.

1.1.1. MONITORING PROCESU GOJENIA

Po zabiegu umieszczenia materiału R.T.R. prowadzono obserwację przebiegu gojenia się rany tkanek miękkich i kości przez okres 12 miesięcy. Badania kontrolne w pierwszym miesiącu po zabiegu przeprowadzano w odstępach tygodniowych, a kolejne miały miejsce po 6 tygodniach, 3, 6, 9 i 11-stu miesiącach. Na każdej z wizyt oceniano stan kliniczny wyrostka zębodołowego w miejscu wprowadzenia preparatu R.T.R.. Po 6 miesiącach wykonywano kontrolne zdjęcie rentgenowskie małowzrostkowe celem oceny procesów wewnątrzkości. Dokonanie pomiarów wysokości wyrostka zębodołowego, w oparciu o zdjęcie rtg wykonane 11 miesięcy od zabiegu augmentacji badanego materiału, stanowiło podstawę do kwalifikacji pacjentów do dalszych etapów badań.

1.2. DRUGI ETAP BADAŃ KLINICZNYCH

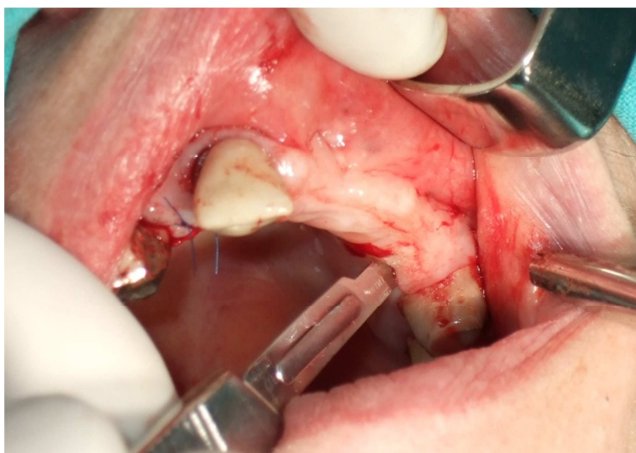
U wszystkich badanych po upływie 12 miesięcy od momentu usunięcia zęba przeprowadzano zabieg implantacji dwuetapowego wszczepu śródkostnego systemu Osteoplant Hex. W znieczuleniu miejscowym, przeprowadzonym analogicznie do znieczulenia przed ekstrakcją zęba, wykonywano cięcia trapezowe. Następnie odpreparowano płat śluzówkowo-okostnowy i makroskopowo oceniano stan kości w miejscu wprowadzanego materiału R.T.R. W celu pobrania materiału do dalszych badań wycinano fragment kości w kształcie walca o długości równej długości planowanego implantu za pomocą trepanu kostnego o średnicy wewnętrznej 2mm (Meisinger®) (ryc. 10C). Trepan pełnił funkcję wiertła pilotującego. Do dalszego opracowania łoża, w zależności od średnicy planowanego wszczepu, wykorzystywano kilka frezów o wzrastających co 0,5 mm wymiarach. Preparację łoża wykonano przy użyciu unitu implantologicznego wyposażonego w mikrosilnik o mocy 150 W i regulowanej prędkości obrotowej oraz pompy rolkowej, tłoczącej sterylny płyn chłodzący. W celu opracowania łoża kostnego stosowano niską prędkość obrotową frezów (500-600 obr./min.). Podczas preparowania kości oceniano jej spoistość oraz stopień przebudowy implantowanego materiału R.T.R.. W tak przygotowane łoża kostne wprowadzono wszczep Osteoplant Hex. Następnie po usunięciu przenośnika i zamknięciu śrubą zamykającą adoptowano tkanki miękkie i ranę szczelnie zszywano pojedynczymi szwami węzełkowymi przy użyciu niewchłanianych nici Dafilon® 5,0

(B.Braun). Szwy usuwano po 7 dniach od zabiegu [116]. Przebieg drugiego etapu badań klinicznych przedstawiono na ryc. 10 (A-I).

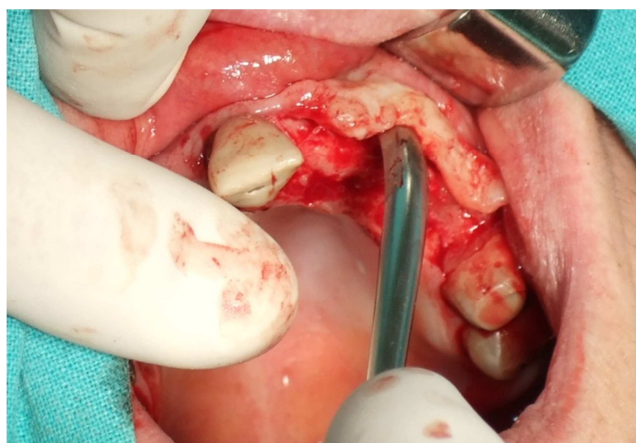
Zabiegi przeprowadzono w osłonie antybiotykowej Clindamycin MIP 0,6 g, stosując 1 tabletkę godzinę przed zabiegiem, a następnie 1 tabletkę co 12 godzin przez 6 dni. W przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych stosowano środek przeciwbólowy Ketonal forte 0,1g. Zalecono płukanie jamy ustnej 0,1% roztworem chlorheksydyny 3 razy dziennie przez 2 tygodnie. Dodatkowo każdemu pacjentowi wydano kartę informacyjną dotyczącą postępowania po zabiegu implantacji wszczepu śródkostnego.

Wizyty kontrolne w drugim etapie badań przeprowadzono w odstępach miesięcznych. Polegały one na wykonaniu badania klinicznego miejsca implantacji wszczepu stomatologicznego. Brak niepożądanych objawów klinicznych oraz ścisłe przyleganie tkanki kostnej do implantu, oceniane w oparciu o badanie rtg, stanowiły podstawę do decyzji dotyczącej terminu odsłonięcia implantu i zaopatrzenia go w śrubę gojącą. Po upływie dalszych 2 tygodni pacjentów kierowano do leczenia protetycznego.

Ryc.10. Drugi etap badań klinicznych po upływie 12 miesięcy od zabiegu usunięcia zęba i wprowadzenie do zębodołu ocenianego materiału R.T.R. (A-I).



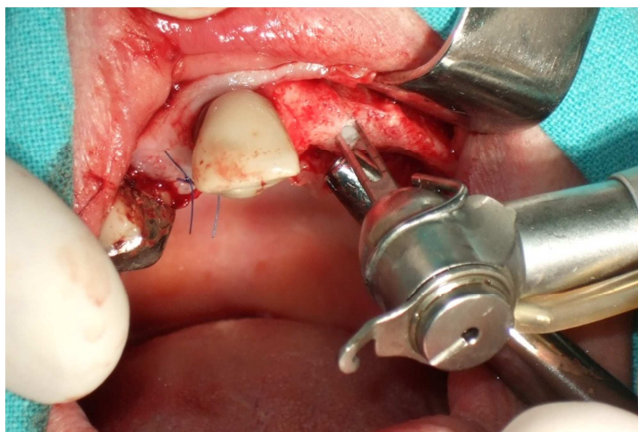
A) Cięcie błony śluzowej na grzbiecie wyrostka zębodołowego.



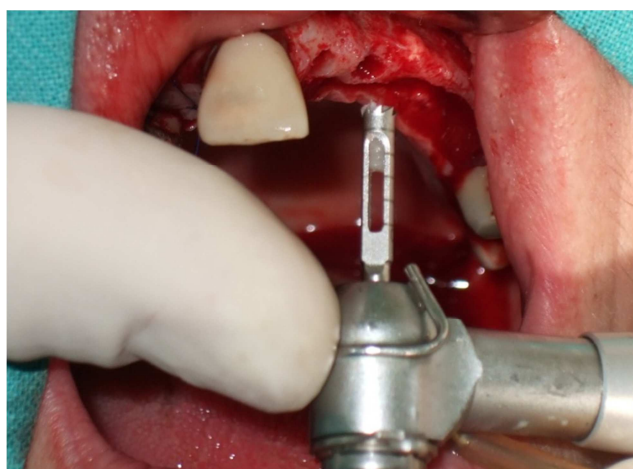
B) Odpreparowanie płata śluzówkowo-okostnowego.



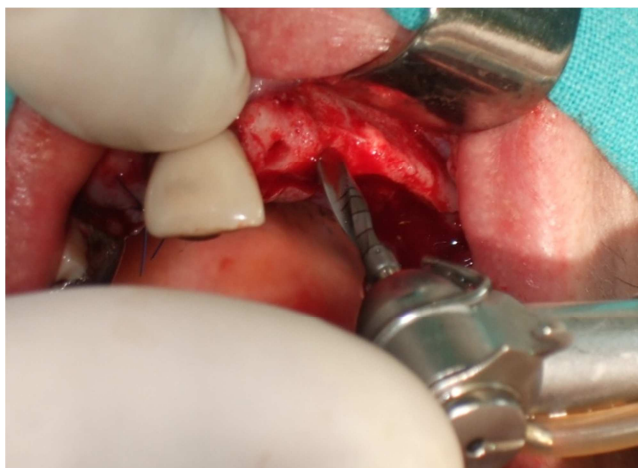
C) Trepan kostny o średnicy wewnętrznej 2mm (Meisinger®) stosowany do pobrania materiału do badań mikroskopowych.



D) Pobieranie materiału kostnego trepanem.



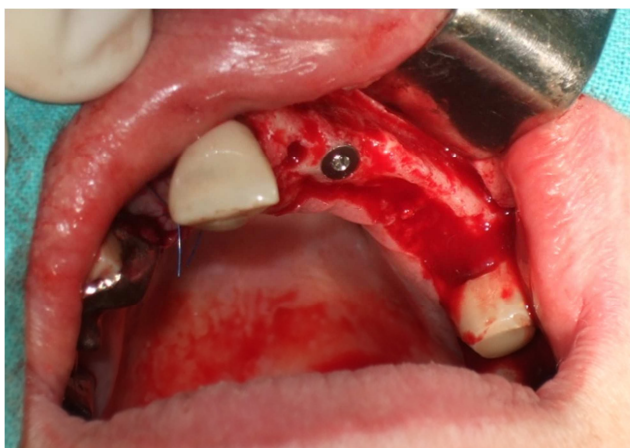
E) Materiał kostny do badań histopatologicznych w trepanie.



F) Ostateczne przygotowanie łoża pod wszczep stomatologiczny.



G) Implantacja wszczepu Osteoplast Hex.



H) Wprowadzony wszczep Osteoplast Hex i zamknięty śrubą.



I) Stan po zamknięciu rany szwami.

2. METODY OCENY WYNIKÓW BADAŃ

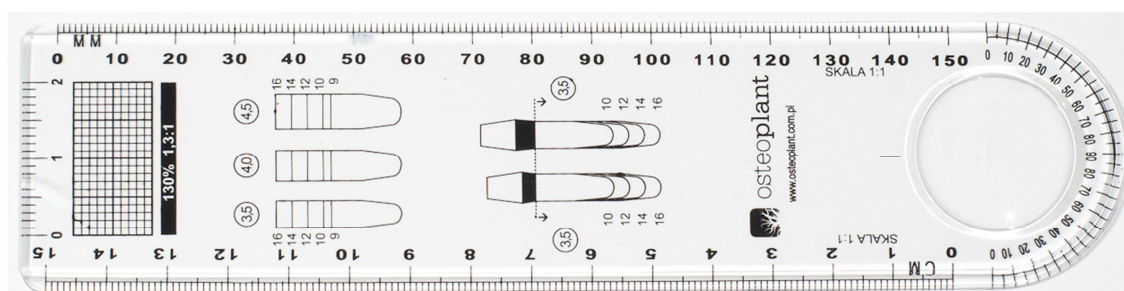
2.1. BADANIE RADIOLOGICZNE

Pierwszego pomiaru stanu kości wyrostka zębodołowego dokonywano w oparciu o zdjęcie rtg pantomograficzne przed planowaną ekstrakcją zęba (ryc. 11). Odpowiedni, wystarczający do przyszłej implantacji wszczepu wymiar pionowy kości stanowił podstawę do kwalifikacji pacjentów do badań. Za minimalny wymiar pionowy przyjęto 9 mm. Kwalifikując pacjentów do badań, nie eliminowano pacjentów, u których wysokość wyrostka zębodołowego w momencie ekstrakcji była wartością graniczną pozwalającą na implantację wszczepu. Pomiar wykonywano za pomocą kalibrowanej miarki będącej w standardzie wyposażenia systemu Osteoplant (ryc. 12). Po 6 miesiącach od momentu wprowadzenia materiału kościozastępczego do zębodołu wykonywano zdjęcie rentgenowskie zewnątrzustne małoobrazkowe celem oceny procesów wewnątrzkościowych (ryc. 13-15). W miesiącu poprzedzającym planowany zabieg implantacji wszczepu śródkostnego wykonywano zdjęcie pantomograficzne, na podstawie którego analizowano warunki, jakie powstały po augmentacji zębodołu (ryc. 16-21). Badanie rtg było niezbędne w celu wykonania drugiego pomiaru i określenia stanu zaniku kości oraz do ustalenia długości wszczepu w grupie badanej i kontrolnej. Wysokość wyrostka i stopień jego zaniku mierzono od centralnej części brzegu wyrostka, w miejscu gdzie wcześniej znajdował się korzeń zęba, do zatoki szczękowej, jamy nosowej lub kanału bródkowego. Wszystkie zdjęcia wykonano w tej samej pracowni radiologicznej.

W drugim etapie badań wykonywano zdjęcie wewnątrzustne małoobrazkowe po 3-6 miesiącach od zabiegu implantacji wszczepu (ryc. 22-23).



Ryc. 11. Pacjent 26.letni z grupy A. Rtg przed ekstrakcją zęba 25.



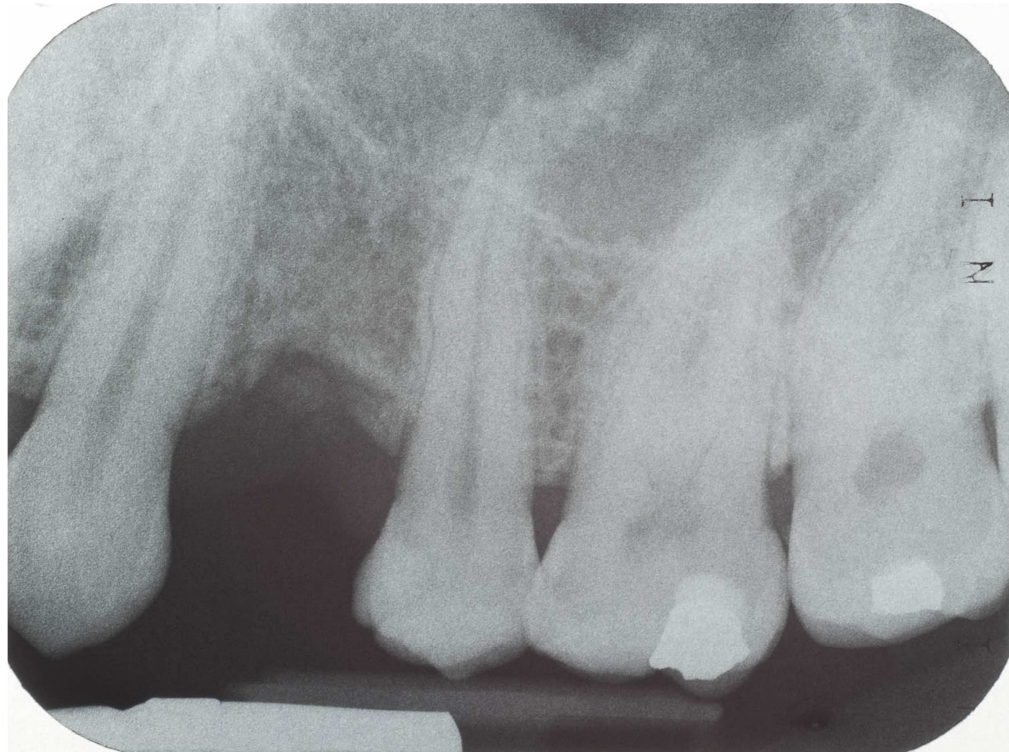
Ryc. 12. Kalibrowana miarka systemu Osteoplant.



Ryc. 13. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 26-letniej pacjentki z grupy B. Zębodół wypełniony tworzącą się tkanką kostną w 6 miesiącu od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R. po usunięciu zęba 36.



Ryc. 14. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 30-letniego pacjenta z grupy B. Widoczne ogniskowe zagęszczenie struktury kostnej w części centralnej zębodołu obserwowane w 6 miesiącu po usunięciu zęba 36.



Ryc. 15. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 27-letniego pacjenta z grupy A. Resorpcja brzeżna wyrostka zębodołowego uniemożliwiająca implantację wszczepu stomatologicznego (rtg po 6 miesiącach od usunięcia zęba 24).



Ryc. 16. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 36 u 26-letniej pacjentki z grupy B. Zębodół wypełniony prawidłową tkanką kostną.



Ryc. 17. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 46 u 23-letniego pacjenta z grupy B. Widoczne słabsze wysycenie tkanki kostnej gojących się zębodołów.



Ryc. 18. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 46 u 24-letniego pacjenta z grupy B. Widoczne słabsze wysycenie tkanki kostnej gojących się zębodołów.



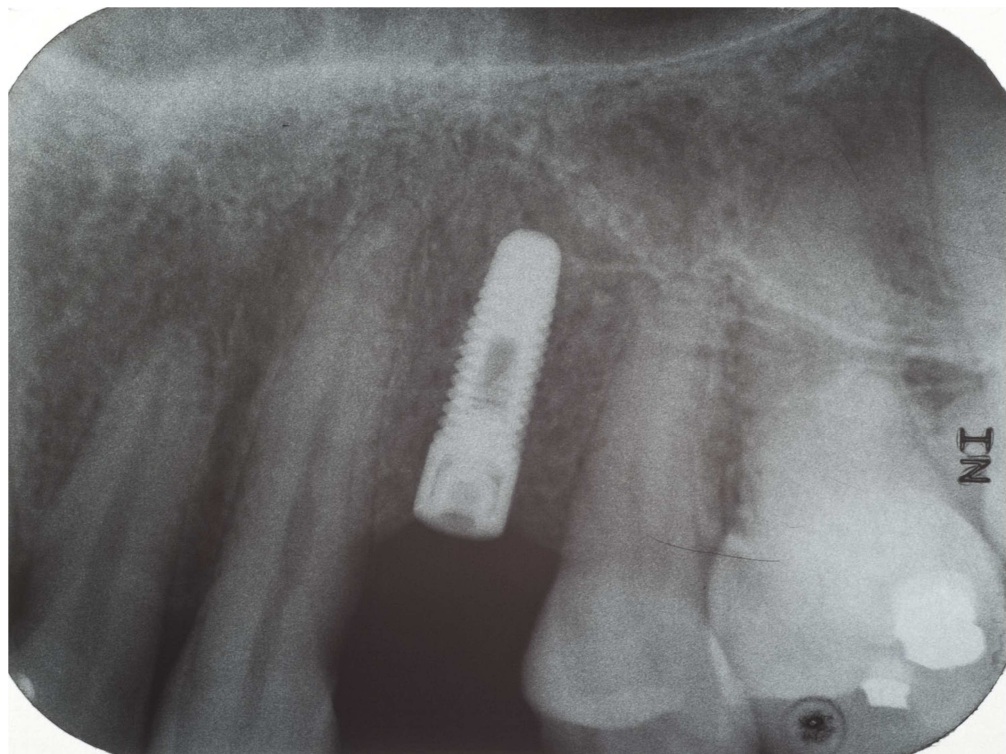
Ryc. 19. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 17 u 38-letniej pacjentki z grupy B. Widoczny zębodół nie wypełniony tkanką kostną.



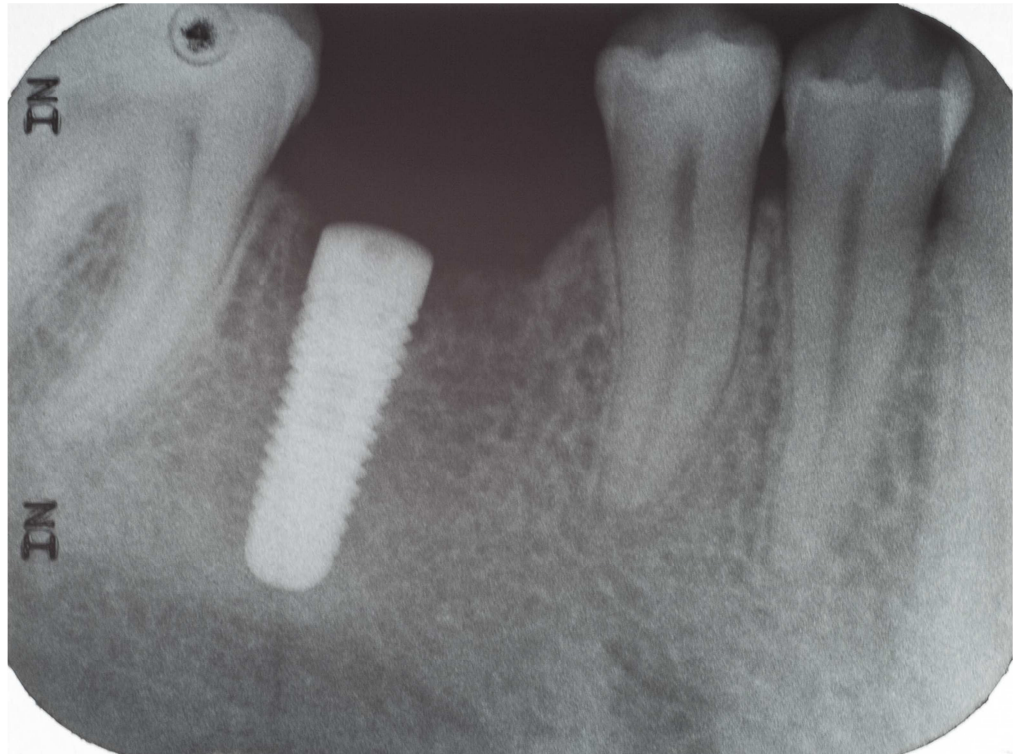
Ryc. 20. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 25 u 26-letniego pacjenta z grupy A. Widoczna resorpcja brzeżna wyrostka zębodołowego.



Ryc. 21. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 24 u 49-letniego pacjenta z grupy A. Zębodoł wypełniony prawidłową tkanką kostną.



Ryc. 22. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 49-letniego pacjenta z grupy A (zab 24). Implant wprowadzony po upływie 12 miesięcy od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R..



Ryc. 23. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 23-letniego pacjenta z grupy B (ząb 46). Implant wprowadzony po upływie 12 miesięcy od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R..

2.2. BADANIE HISTOLOGICZNE

Po wyjęciu materiału kostnego z trepanu zaznaczono jego część dodziąsłową, która stanowiła punkt wyjścia do oznaczenia poziomu, na którym preparaty miały zostać poddane analizie histomorfometrycznej. Pobrany podczas drugiego etapu badań materiał kostny natychmiast umieszczano na 20-24 godziny w utrwalaczu – płynie Bouin'a. Składa się on z 15 ml nasyconego kwasu pikrynowego, 5 ml formaliny (36-38% roztwór formaldehydu) oraz 1 ml kwasu octowego lodowatego. Następnie po wypłukaniu w wodzie przeprowadzono wycinek przez szereg alkoholi o wzrastającym stężeniu od 50% przez 70, 85, 96% aż do 99,8% w celu odwodnienia tkanki. W kolejnym etapie przygotowania preparatów materiał umieszczano na 2,5 godziny w mieszaninie alkoholu absolutnego i benzenu. Następnie w celu przygotowania tkanki do umieszczenia w parafinie preparat przeprowadzano przez szereg benzenów. Czynność tę powtarzano trzykrotnie przez okres 20 minut. Tak przygotowane preparaty zatapiano w środowisku bezwodnym, jakim jest parafina, którą następnie przetapiano przez około 2,5 godziny, uzyskując bloczek preparatu o wymiarach $\pm 1,7:1,7:3\text{mm}$. Bloczki krojono na skrawki o grubości $5\mu\text{m}$.

Uzyskane w ten sposób preparaty barwiono standardową metodą H + E, tj. kwaśną hematoksyliną Mayera + eozyną. Barwienie to polega na zanurzeniu preparatu w hematoksylinie przez 7-10 minut, przepłukaniu wodą przez 10-15 minut, a następnie umieszczeniu w eozynie przez 2-5 minut, w zależności od intensywności wybarwienia kości jaki zamierzano uzyskać [16, 31] (ryc. 24-35, 37, 40-43).

Wybarwione preparaty zatopiono w bezbarwnej żywicy Histofluid i obserwowano pod mikroskopem świetlnym pod 50-, 200- i 400-krotnym powiększeniem.

W celu lepszego zróżnicowania zrębu łącznotkankowego część preparatów wybarwiono również metodą Mallory'ego. Barwienie tą metodą polega na zanurzeniu preparatu w kwaśnej fuksynie przez około 5 minut, spłukaniu wodą destylowaną, utrwaleniu barwy w kwasie fosforomolibdenowym, a następnie umieszczeniu przez 5-10 minut w roztworze Mallory'ego złożonego z błękitu anilinowego, oranżu G i kwasu szczawiowego [16, 31] (ryc. 36, 38, 39).

Analizowano łącznie materiał pobrany od 43. osób. Średnio uzyskano w każdym przypadku 52 przekroje (zakres 30 – 121). Wybarwiano metodą H+E 11. do 16. przekrojów poprzecznych każdej pobranej próby (średnio 12), poczynając od jej

„wierzchołka” (powierzchnia dodziąsłowa). Do analizy histomorfometrycznej wybrano preparaty, w których znajdowało się najwięcej tkanek w obserwowanym polu.

2.3. BADANIE HISTOMORFOMETRYCZNE

Metoda histomorfometryczna posłużyła do określenia zawartości procentowej tkanki kostnej (łącznie zbitej i splotowatej) oraz niezresorbowanego materiału R.T.R. w badanych próbach. Pozostała frakcja prezentowała inne rodzaje tkanki łącznej, naczynia, elementy szpiku kostnego, czy też nacieki komórek jednojądrzastych. Oceny dokonano przy użyciu mikroskopu świetlnego Imager 2.1 z kolorową kamerą cyfrową AxioCam MRc5 firmy Zeiss. Analizę histomorfometryczną obrazów wykonano za pomocą programu komputerowego AxioVision Release 4.8. firmy Zeiss. W pierwszym etapie analizowano pod 200-krotnym powiększeniem całą powierzchnię z 1-3 przekrojów uzyskanego materiału od każdego pacjenta, tj. $326\ 863,78\ \mu\text{m}^2$ – $2\ 565\ 712,38\ \mu\text{m}^2$ (średnio $1602\ 676,43\ \mu\text{m}^2$). Powierzchnia przekroju obejmowała od 9 do 22 (średnio 14) pól z całego przekroju (zliczano wszystkie pola z całego przekroju). Na tych polach widzenia (2584×1936 pikseli z rozdzielczością $0,27\ \mu\text{m}/\text{piksel}$) ręcznie obrysowywano tkankę kostną, pozostałe tkanki oraz R.T.R. (w trakcie przebudowy i niezresorbowany).

Wyniki przedstawiono jako procent powierzchni zajmowanej przez obliczane struktury, która – jak wynika z zasad stereologii – jest proporcjonalna do ich objętości.

Badania histologiczne i histomorfometryczne przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (pracownia prof. dr hab. n. med. B. Miśkowiaka).

2.4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Zadaniem przeprowadzonej analizy statystycznej było opracowanie wyników uzyskanych z analizy histomorfometrycznej. Porównywano zawartości procentowe tkanki kostnej w grupie badanej i kontrolnej oraz niezresorbowanego materiału R.T.R. w grupie badanej A i B. Parametry statystyki opisowej, takie jak: wartości średnie \pm odchylenie standardowe, wartości kwartyli Q 25 i Q 75, mediany oraz modalnej przedstawiono w tabelach.

Zgodność wyników badań z rozkładem normalnym (Gauss'a) weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Ze względu na brak zgodności danych z rozkładem normalnym wyniki grupy badanej A i B porównywano z wynikami grupy kontrolnej testem Mann'a-Whitney'a (test nieparametryczny dla porównania dwóch prób niezależnych).

Ze względu na brak zgodności wyników badań histomorfometrycznych z rozkładem normalnym zależność tych wyników od wieku analizowano przy pomocy współczynnika korelacji Spearman'a (R_s).

Wyniki istotne statystycznie przyjmowano dla poziomu istotności $p < 0,05$.

Obliczenia statystyczne wykonano we współpracy z Zakładem Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej Katedry Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Elżbiety Kaczmarek.

IV. WYNIKI BADAŃ

1. WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH PODCZAS I PO PIERWSZYM ETAPIE BADAŃ KLINICZNYCH

Do pierwszego etapu badań zakwalifikowano 58 pacjentów, u których w znieczuleniu miejscowym wykonano ekstrakcję zębów na podstawie ustalonych wcześniej wskazań. Zabiegi te zostały przeprowadzone zgodnie z założeniami badań u 55 osób. Natomiast w 3 przypadkach doszło do uszkodzenia ścian zębodołu, w związku z tym zostali oni wykluczeni z dalszych etapów badań. Do grupy badanej zakwalifikowano 46 pacjentów, u których po usunięciu zęba wykonano augmentację zębodołów, z kolei do grupy kontrolnej – 9 pacjentów. W grupie badanej do 24 zębodołów wprowadzono preparat R.T.R. w formie walca (grupa A), a do 22 w formie granulatu (grupa B). Podczas zabiegu implantacji materiału stwierdzono, że walec aplikuje się zdecydowanie łatwiej niż granulaty, który rozsypuje się poza granice rany i wypływa z niej wraz z krwią. Szczególnie dotyczy to zabiegów augmentacji w szczęce. Z kolei postać granulatu jest bardziej wydajna. W przypadku większych zębodołów np. po usunięciu górnych zębów trzonowych jedno opakowanie granulatu wystarcza do jego wypełnienia, podczas gdy jedno opakowanie w postaci walca było niewystarczające.

Obserwacje po zabiegu prowadzono zgodnie z terminami określonymi w metodyce badań. Wszystkie osoby objęte badaniem zgłaszały się w wyznaczonych terminach na kolejne badania kontrolne. U 40 badanych gojenie rany po zabiegu przebiegało z różnego stopnia obrzękiem tkanek miękkich oraz różny był poziom zgłaszanych dolegliwości bólowych. Objawy te ustępowały w przeciągu pierwszych trzech dób. Zaburzenia w przebiegu gojenia zębodołu odnotowano u 6 badanych. U 4 badanych, w tym 1 (4,16%) z grupy A i 3 (13,63%) z grupy B, w pierwszej dobie po zabiegu obserwowano nieznaczne rozejście się brzegów rany w postaci niewielkiej szczeliny, z wydostawaniem się pojedynczych granul. Po 7 dniach u 2 z 4 w/w pacjentów (1 z grup A i 1 z grupy B) brzegi rany nie zamknęły się jeszcze całkowicie, mimo to nie odnotowano dalszego wydostawania się materiału. U jednego pacjenta z grupy A wystąpiło powikłanie w postaci ropnego zapalenia w miejscu augmentacji. Każdą z ran ostrożnie przepłukano roztworem nadmanganianu potasu i zaopatrzono opatrunkiem chirurgicznym. Rany u wszystkich w/w pacjentów zagoiły się. U jednej

pacjentki z grupy B wystąpił ropień policzka. Ropień nacięto i drenowano. W kolejnych 2 dniach zmieniano opatrunek. Po tym czasie zmiany zapalne ustąpiły. Szczegółowe dane związane z przebiegiem gojenia przedstawiono w tab. IX.

W przypadku 1 osoby z grupy A zaobserwowano porażenie gałązki nerwu podoczołowego. Zalecono farmakoterapię witaminową z grupy B i 2 cykle po 10 zabiegów naświetlań lampą Sollux i galwanizację. Powikłanie to wystąpiło w wyniku uszkodzenia gałązki nerwu podczas mobilizacji płata śluzówkowo-okostnowego. Objawy częściowego zniesienia przewodnictwa czucia całkowicie ustąpiły po 6 miesiącach. Podczas kolejnych badań kontrolnych nie obserwowano żadnych nieprawidłowości w gojeniu rany u wszystkich 46 badanych.

Tab. IX. Przebieg gojenia się zębodołu po I etapie badań.

Gojenie	Grupa badana			Grupa kontrolna
prawidłowe	A	22 (91,67%)	40 (86,96%)	9 (100%)
	B	18 (81,82%)		
zaburzone	A	2 (8,33%)	6 (13,04%)	0 (0%)
	B	4 (18,18%)		

U 9 pacjentów z grupy kontrolnej wykonano ekstrakcję zęba w sposób typowy, zaopatrując zębodół opatrunkiem i wydając odpowiednie zalecenia. U żadnego z tych pacjentów nie obserwowano powikłań w przebiegu gojenia rany przez cały okres prowadzonych obserwacji. Wszystkie zębodoły wypełnione były prawidłowym skrzepem. Gojenie przebiegało bez obrzęku tkanek miękkich z miernie nasilonymi dolegliwościami bólowymi ustępującymi w pierwszej dobie (tab. IX).

2. WYNIKI BADANIA RADIOLOGICZNEGO

Radiologiczne badanie kontrolne przeprowadzono w 6 i 11 miesiącu u 55 osób. Na tej podstawie w 54 (98,18%) przypadkach, w tym 45 (97,83%) z grupy badanej i 9 (100%) z grupy kontrolnej, wykazano stopniowe wypełniania się zębodołów tkanką kostną z wzrastającym wysyceniem jej solami wapnia od chwili zabiegu ekstrakcji zęba połączonego z umieszczeniem w nich preparatu R.T.R. (ryc. 16 i 19). Stwierdzono również fizjologiczny brak beleczkowania (tkanki kostnej) w części grzbietowej wyrostka zębodołowego (ryc. 24). Spośród 46 osób należących do grupy badanej w 6 (13,04%) przypadkach obserwowano słabsze wysycenie tkanki kostnej gojących się zębodołów (ryc. 20 i 21). U 1 pacjenta z grupy B w części centralnej zębodołu stwierdzono ogniskowe zagęszczenie struktury kostnej (ryc. 17). Tylko u 1 pacjentki z grupy B (4,55% grupy B, 2,17% całej grupy badanej) w obrazie radiologicznym zębodoł wypełniony był tkanką o innej strukturze (ryc. 22). Wyniki analizy radiologicznej gojenia się zębodołów przed II etapem badań klinicznych przedstawiono w tabeli X.

Tabela X . Stan zębodołu w obrazie radiologicznym przed II etapem badań w grupie badanej i kontrolnej.

Gojenie zębodołów	Grupa		
	A	B	KONTROLNA
Zębodoł prawidłowo wypełniony tkanką kostną	24/24	21/22	8
Zębodoł wypełniony tkankami miękkimi	-	1	-
Słabsze wysycenie struktury kostnej	1	5	-
Niedostateczna wysokość wyrostka zębodołowego uniemożliwiająca wprowadzenie wszczepu	5	1	3
Ogniskowe zagęszczenie struktury kostnej	-	1	-

Pomiarów kości wyrostka zębodołowego u każdego badanego dokonywano na podstawie zdjęcia pantomograficznego, wykonanego przed zabiegiem usunięcia zęba oraz 11 miesięcy po zabiegu ekstrakcji zęba i augmentacji zębodołu. W oparciu o ten pomiar ustalano także długość planowanego wszczepu stomatologicznego. Na tej podstawie u 39 pacjentów, w tym 19 z grupy A i 20 z grupy B, stwierdzono, że istnieją

warunki kostne pozwalające na wykonanie zabiegów implantacji wszczepu. U 35 pacjentów, w tym 17 z grupy A i 18 z grupy B, stwierdzono tylko w nieznacznym stopniu zanik kości wynoszący 1-1.5mm. U 6 osób, w tym 5 z grupy A i 1 z grupy B, odnotowano niedostateczną wysokość kości wyrostka zębodołowego do wprowadzenia implantu. Stan ten dotyczył wymiarów kości szczęki u 6 pacjentów. U 5 spośród nich wysokość pierwotna zębodołu wynosiła 9 mm, co stanowi minimalny wymiar niezbędny do wprowadzenia implantu, a po 11 miesiącach doszło do zmniejszenia tego wymiaru w zakresie 1-3 mm (ryc. 13 i 14). Pacjentów tych wykluczono z dalszych etapów badań. Poza w/w przypadkami, do istotnej resorpcji doszło u 5 (11,10%) badanych, w tym u 3 (12,40%) z grupy A oraz 2 (9,53%) z grupy B (ryc.16). Do II etapu badań klinicznych zakwalifikowano ostatecznie 39 pacjentów grupy badanej.

W grupie kontrolnej po okresie obserwacji zgodnym z założeniami badań na podstawie badania radiologicznego stwierdzono, że zębodoły u wszystkich 9 pacjentów stopniowo wypełniały się prawidłową tkanką kostną z niewielkim fizjologicznym jej obniżeniem w części grzbietowej wyrostka zębodołowego. Gojenie przebiegało zatem analogicznie do obserwowanego w grupie badanej. Generalnie do resorpcji kości doszło u 5 osób (62,5%). Obniżenie wysokości wyrostka zębodołowego uniemożliwiające wprowadzenie wszczepu stomatologicznego, nastąpiło u 3 pacjentów, których zdyskwalifikowano z dalszych badań. U 1 z nich wymiar przed ekstrakcją był równy najmniejszej długości planowanego wszczepu. Z kolei 1 osoba nie zgłosiła się do badania kontrolnego po 11 miesiącach i na tym etapie została zdyskwalifikowana z dalszych badań. Ostatecznie do II etapu badań klinicznych zakwalifikowano 5 osób z grupy kontrolnej. Szczegółowe wyniki analizy radiologicznej wysokości wyrostka zębodołowego przed I i II etapem badań przedstawiono w tabeli XI.

Tabela XI. Wyniki pomiaru wyrostka zębodołowego oceniany przed I i II etapem badań we wszystkich grupach badanych.

Wymiar pionowy kości		Grupa						
przed ekstrakcją	przed implantacją wszczepu	A		B	A+B		kontrolna	
zanik fizjologiczny (1-1,5mm)		17 (70,83%)		18 (85,71%)	35 (77,78%)		3 (37,5%)	
9mm	6-8mm	4 (16,67%)	5 (20,84%)	1 (4,76%)	5 (11,11%)	6 (13,33%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)
11 mm	7mm	1 (4,17%)		-	1 (2,22%)		2 (25%)	
16mm	14mm	2 (8,33%)		-	2 (4,44%)	4 (8,88%)	2 (25%)	
14 mm	12mm	-		2 (9,53%)	2 (4,44%)		-	
Ogółem		24 (100%)		21 (100%)	45 (100%)		8 (100%)	

W powyższej tabeli zaznaczono na błękitno te przypadki, u których odnotowano brak możliwości wprowadzenia wszczepu ze względu na zanik i skrócenie wymiaru pionowego kości wyrostka zębodołowego poniżej 9 mm – brak możliwości wprowadzenia wszczepu Osteoplant Hex.

3. OBSERWACJE KLINICZNE PODCZAS IMPLANTACJI WSZCZEPÓW STOMATOLOGICZNYCH

Do drugiego etapu badań klinicznych zakwalifikowano łącznie 44 pacjentów. W końcowym okresie prowadzenia badań u 1 osoby z grupy B rozpoznano wadę serca. Ze względu na planowany zabieg kardiochirurgiczny i brak możliwości przeprowadzenia implantacji wszczepu w wyznaczonym terminie pacjentka została wykluczona z dalszych badań.

Ostatecznie do zabiegu implantacji dwuetapowego wszczepu Osteoplant Hex przystąpiono u 43 osób, w tym 38 z grupy badanej (19 z grupy A i 19 z grupy B) oraz

5 z grupy kontrolnej. Po odpreparowaniu płata śluzówkowo-okostnowego stwierdzono prawidłowo zbudowaną kość wyrostka u 38 pacjentów z grupy badanej i 5 z grupy kontrolnej. U 14 pacjentów grupy badanej, w tym 3 z grupy A i 11 z grupy B, widoczne były pojedyncze niezresorbowane ziarna R.T.R. pomiędzy płatem śluzówkowo-okostnowym a prawidłowo zbudowaną kością wyrostka zębodołowego. U 4 spośród tych osób, jednej z grupy A i 3 z grupy B, stwierdzono także obecność materiału R.T.R. podczas pobierania go trepanem do badań mikroskopowych. U 1 pacjentki z grupy B zębodół wypełniony był tkanką łączną i niezresorbowanymi granulami TCP. W tym przypadku oczyszczono zębodół, a brzegi rany zaopatrzone szwami. Dalsze leczenie implantologiczne zaplanowano po wygojeniu się zębodołu. Szczegółowe dane z obserwacji klinicznych kości w miejscu wprowadzonego materiału R.T.R. dokonanych podczas implantacji wszczepów przedstawiono w tabeli XII.

Tabela XII. Ocena kliniczna kości wyrostka zębodołowego i materiału R.T.R. podczas II etapu badań klinicznych.

Grupa	Prawidłowy obraz kości wyrostka zębodołowego		Nieprawidłowy obraz kości wyrostka zębodołowego		Granule R.T.R. między płatem śluzówkowo-okostnowym a kością wyrostka zębodołowego		Granule R.T.R. obserwowane podczas nawiercania łoża	
A	19 (100%)	38 (97,4%)	0	1 (2,6%)	3 (15,8%)	14 (35,9%)	1 (5,26%)	4 (10,3%)
B	19 (95%)		1 (5%)		11 (55%)		3 (15%)	
Kontrolna	5 (100%)		0		-		-	

Do zabiegu implantacji wszczepu przystąpiono u 38 pacjentów (97,44%) należących do grupy badanej, w tym 19 z grupy A (100%) i 19 z grupy B (95%). Podczas pracy wiertłami zgodnie z normą postępowania obserwowano u różnych pacjentów różny stopień wysycenia struktury kostnej. U niektórych kość cechowała się dużą spistością, a u innych była bardziej miękka. Podczas preparowania łoża obserwowano puste przestrzenie kostne. Stabilizację pierwotną implantu uzyskano u 97,37% badanych. Tylko w 1 przypadku pacjentki z grupy A nie uzyskano stabilizacji

pierwotnej. W tym przypadku po 6 miesiącach ponownie przystąpiono do implantacji. Wprowadzono wówczas wszczep o średnicy 4,5 mm i długości 12 mm, po czym stwierdzono dobrą stabilizację pierwotną. Ostatecznie w grupie badanej wprowadzono 37 implantów, w tym 18 w grupie A i 19 w grupie B (tab. XIII). W kość wyrostka zębodołowego szczęki wprowadzono 19 implantów, a 18 w kość żuchwy (tab. XIV). W 27 przypadkach możliwa była implantacja wszczepów o średnicy 4,0 mm i 4,5 mm, co stanowiło 61% w grupie A (11 z 18 osób) oraz 84% w grupie B (16 z 19 osób). Najkrótszy implant o długości części środkowej równy 9 mm został wykorzystany zaledwie u 2 pacjentów. Z kolei u 16 zaimplantowano wszczepy o długości 12 mm, a u 9 – 14 mm (tab. XIV). Implanty długości 12 i 14 mm wprowadzono u 10 pacjentów należących do grupy A oraz 15 z grupy B. U 3 pacjentów minimalna długość wszczepów wynikała z bliskości nerwu zębodołowego dolnego i dotyczyła zębów przedtrzonowych w żuchwie. Długość oraz średnicę wprowadzonych wszczepów w poszczególnych grupach badanych przedstawiono w tabeli XIII. W tabeli XIV zestawiono liczbę oraz długość i średnicę zastosowanych wszczepów z podziałem na szczękę i żuchwę.

Tabela XIII. Liczba długości i średnicy wszczepów wprowadzanych w grupie A i B.

Implant		Grupa			
Średnica	Długość	A		B	
3,5 mm	9 mm	-	7	-	3
	10 mm	2		1	
	12 mm	3		1	
	14 mm	2		1	
4,0 mm	9 mm	1	9	-	9
	10 mm	4		2	
	12 mm	-		6	
	14 mm	4		1	
4,5 mm	9 mm	-	2	1	7
	10 mm	1		-	
	12 mm	1		5	
	14 mm	-		1	
Razem		18		19	

Tabela XIV. Liczba długości i średnicy wszczepów wprowadzanych w obrębie szczęki i żuchwy w grupie badanej (A + B).

Lokalizacja	Średnica wszczepu	Długość wszczepu				Razem	
		9 mm	10 mm	12 mm	14 mm		
Szczęka	3,5 mm	-	1	3	3	7	19
	4,0 mm	-	3	2	3	8	
	4,5 mm	1	1	2	-	4	
Żuchwa	3,5 mm	-	1	1		2	18
	4,0 mm	1	3	4	2	10	
	4,5 mm	-	1	4	1	5	
Razem		2	10	15	9	37	

W grupie kontrolnej wprowadzono 5 wszczepów śródkostnych (62,5%), w tym 3 w żuchwie i 2 w szczęce. Po odpreparowaniu płata śluzówkowo-okostnowego stwierdzono kość o prawidłowej budowie we wszystkich 5 przypadkach (100%). Podczas preparacji łoża obserwowano różne opory kostne świadczące o różnej twardości tkanki kostnej. Szczegółowy rozkład długości i średnic wprowadzonych implantów u pacjentów należących do omawianej grupy przedstawiono w tabeli nr XV.

Tabela XV. Liczba długości i średnicy wszczepów wprowadzanych w obrębnie szczęki i żuchwy w grupie kontrolnej.

Lokalizacja	Średnica wszczepu	Długość wszczepu					Razem
		9 mm	10mm	12 mm	14 mm		
Szczeka	3,5 mm		1			2	1
	4,0 mm				1		1
	4,5 mm						
Żuchwa	3,5 mm			1		3	1
	4,0 mm						
	4,5 mm			2			2
Razem			1	3	1		5

Gojenie ran po zabiegu implantacji wszczepów śródkostnych odbywało się bez powikłań u 37 osób stanowiących grupę badaną oraz u 5 należących do grupy kontrolnej. U wszystkich badanych występował obrzęk tkanek miękkich o nieznacznym nasileniu, ograniczony do miejsca operowanego, ustępujący po 3 dobie. Dolegliwości bólowe o różnym nasileniu trwały od 1 do 3 dób. Tylko w 1 przypadku u pacjenta z grupy badanej B w 3 dobie po zabiegu pojawił się odczyn zapalny rany i nastąpiło niewielkie rozejście brzegów rany. Ranę przepłukano roztworem nadmanganianu potasu i zaopatrzono opatrunkiem chirurgicznym. W 7 dobie nie obserwowano żadnych zaburzeń w gojeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Podczas wizyty w 7 dobie usunięto szwy. U jednego mężczyzny z grupy B po 3 miesiącach stwierdzono obecność przetoki czynnej na błonie śluzowej na szczycie wyrostka zębodołowego w rzucie implantu. Wydzielinę ewakuowano i usunięto tkanki nad implantem, w dalszym postępowaniu wdrożono metodę leczenia otwartego. Na kolejnych wizytach kontrolnych odnotowano prawidłowy przebieg procesu gojenia rany u wszystkich pacjentów.

Spośród 42 pacjentów, u których wprowadzono implanty stomatologiczne, 38 osób zgłosiło się do etapu zaopatrzenia protetycznego, w tym 35 z grupy badanej (18 z grupy A i 18 z grupy B) oraz 3 z kontrolnej. U wszystkich stwierdzono osteointegrację na podstawie badania klinicznego i zdjęcia radiologicznego małoobrazkowego. Nie zgłosiło się do dalszego etapu leczenia 4 badanych (tab. XVI).

Tabela XVI. Pacjenci, którzy zgłosili się do zaopatrzenia protetycznego.

Grupa	Liczba pacjentów		Osteointegracja
A	17 (94,4%)	35 (94,6%)	17 (100%)
B	18 (94,7%)		18 (100%)
Kontrolna	3 (60%)		3 (100%)

4. WYNIKI BADANIA HISTOLOGICZNEGO I HISTOMORFOMETRYCZNEGO

W trakcie preparowania łoża kostnego dla implantu pobierano materiał do badań histologicznych i histomorfometrycznych od 42 osób (100%), w tym 37 z grupy badanej i 5 z grupy kontrolnej. We wszystkich przypadkach obserwowano nowo utworzoną kość, a tylko w niektórych materiał R.T.R. na różnych etapach przebudowy.

U jednej pacjentki z grupy A zębodoł nie był wypełniony tkanką kostną. Materiał od tej pacjentki został poddany tylko analizie histologicznej (ryc. 43). W przypadku pacjentki z grupy A, u której nie uzyskano stabilizacji pierwotnej wszczepu, podczas preparowania łoża uzyskano materiał kostny, który poddano ocenie histologicznej i histomorfometrycznej. Tak samo postąpiono u jednej pacjentki z grupy kontrolnej, u której w wyniku resorpcji wyrostka zębodołowego nie było możliwości wprowadzenia wszczepu. Mimo to pobrano tkankę kostną do badań, ponieważ wykonywano równocześnie implantację wszczepu obok miejsca badanego.

4.1. ZAWARTOŚĆ TKANKI KOSTNEJ

Aby ocenić proces gojenia zębodołu przeprowadzono analizę udziału tkanki kostnej w grupach A i B z podziałem na płeć oraz miejsca augmentacji materiału R.T.R. w obrębie każdej z nich. Dodatkowo, w celu zobrazowania zawartości tkanki kostnej względem wieku uszeregowano pacjentów od osoby najmłodszej do najstarszej (rosnąco). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach XVII-XVIII.

Tabela XVII. Zawartość procentowa tkanki kostnej w grupie badanej A u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% tkanki kostnej
1	Kobiety	Szczęka	29	61,48
2			36	97,86
3			39	35,68
4			43	50,67
5			46	100,00
6			51	63,03
7			55	99,86
8		Żuchwa	26	74,74
9			28	93,64
10			45	0,55
11	Mężczyźni	Szczęka	24	46,38
12			30	94,70
13			34	42,46
14			35	72,50
15			49	67,51
16		Żuchwa	28	75,18
17			39	89,10
18			32	96,63

Tabela XVIII. Zawartość procentowa tkanki kostnej w grupie badanej B u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% tkanki kostnej
1	Kobiety	Szczęka	21	87,14
2			23	62,31
3			23	49,47
4			26	83,18
5			57	69,53
6		Żuchwa	24	37,01
7			26	97,94
8			26	95,06
9			35	56,01
10			51	17,00
11			54	96,34
12	Mężczyźni	Szczęka	28	7,24
13			28	33,74
14		Żuchwa	23	100,00
15			23	70,38
16			29	99,52
17			30	91,69
18			32	92,03
19			35	99,44

Na podstawie danych przedstawionych w tabelach XVII-XVIII nie stwierdzono zależności między wiekiem a zawartością procentową tkanki kostnej w żadnej z badanych grup, a także pomiędzy wiekiem a lokalizacją (szczęka, żuchwa) oraz wiekiem a płcią.

U wszystkich 37 pacjentów nastąpiła odbudowa tkanki kostnej o dużym zróżnicowaniu, co odnajduje potwierdzenie w obrazach histologicznych barwionych H+E oraz metodą Mallory'ego. U jednej pacjentki z grupy A w wieku 46 lat i jednego pacjenta z grupy B (ryc. 24) w wieku 23 lat badane preparaty zawierały tylko tkankę kostną (tzn. że zawartość procentowa tkanki kostnej wynosiła 100%) z masywnym kostnieniem na podłożu tkanki łącznej szerokimi pasmami tkanki kostnej zbitej.

W pozostałych przypadkach w obrazach mikroskopowych obserwowano tkankę kostną w różnych ilościach i o różnym stopniu dojrzałości (ryc. 24-42). Oprócz miejsc zajętych przez nowo wytworzoną tkankę kostną widać mniej lub bardziej rozległe obszary występowania tkanki łącznej. Zawartość procentowa tkanki kostnej u większości badanych przekraczała 60%. Widoczne były blaszki kostne o układzie koncentrycznym tworzące kanały Haversa, co wskazuje na większą dojrzałość tworzącej się kości (ryc. 24, 28). W tkance kostnej istniejące osteocyty w jamkach kostnych świadczą o jej żywotności (ryc. 28, 29). Dodatkowo znaczna ilość osteoidu w bliskim kontakcie z tkanką zmineralizowaną sugeruje aktywne tworzenie kości. Dowodem na tworzenie kości dojrzałej jest obecność kości beleczkowej występującej obok kości blaszkowatej (ryc. 33, 34). Ponadto występowały zatoki resorpcyjne Howship'a z osteoklastami wskazujące na przebiegający na powierzchni beleczki kostnej proces resorpcji (ryc. 30). Obecność krwinek prawdopodobnie wynika z uszkodzenia naczyń krwionośnych podczas zabiegu (ryc. 39). Obrazy histologiczne zostały przedstawione na rycinach od 24 do 43. Analiza obrazów histologicznych koreluje z wynikami badań histomorfometrycznych. Tylko w 2 przypadkach obserwowano niewielką ilość tkanki kostnej. U jednej pacjentki z grupy A (ryc. 35) w wieku 45 lat w obrębie żuchwy zawartość tkanki kostnej wynosiła zaledwie 0,55%. Najmniej tkanki kostnej wśród pacjentów grupy B odnotowano u 28-letniego mężczyzny w obrębie szczęki. Zawartość procentowa tkanki kostnej u tego pacjenta wynosiła 7,24%. Te wyniki histologiczne znajdują odzwierciedlenie w obrazie klinicznym (ryc. 34, 36).

Tabela XIX. Średni procentowy udział tkanki kostnej w grupach badanych A i B.

Grupa	Płeć	Liczba pacjentów	Średni wiek ± SD	Średni % tkanki kostnej ± SD	Średni % tkanki kostnej ± SD
A	K	10	39,8 ± 9,96	67,75 ± 32,65	70,11 ± 27,32
	M	8	33,9 ± 10,13	73,06 ± 20,58	
B	K	11	33,3 ± 13,84	68,27 ± 26,67	70,79 ± 29,80
	M	8	28,5 ± 4,11	74,26 ± 35,26	

Tabela XX. Analiza statystyczna wyników średniej procentowej zawartości tkanki kostnej w grupach badanych A i B według płci.

Grupa	Płeć	Średni % tkanki kostnej ± SD	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
A	K	67,75 ± 32,65	50,67	68,88	97,86	ns
	M	73,06 ± 20,58	56,94	73,84	91,90	
B	K	68,27 ± 26,67	49,47	69,53	95,06	ns
	M	74,26 ± 35,26	52,06	91,86	99,48	

Tabela XXI. Analiza statystyczna wyników średniej procentowej zawartości tkanki kostnej w grupach badanych A i B.

Grupa badana	Średni % tkanki kostnej ± SD	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
Grupa A	70,11 ± 27,32	50,67	73,62	94,70	ns
Grupa B	70,79 ± 29,80	49,50	83,18	96,34	

Z analizy statystycznej przedstawionej w tabelach XIX, XX i XXI wynika, że zawartość procentowa w podgrupie A i B jest porównywalna i wynosi około 70%. Nieznaczne różnice widać natomiast w obrębie płci, ale nie jest to różnica istotna statystycznie.

W tabeli XXII przedstawiono zawartość procentową tkanki kostnej w grupie kontrolnej z podziałem na płeć, wiek oraz lokalizację. Zawartość procentowa tkanki kostnej w tej grupie waha się od 49,18% do 97,6%, osiągając średnią równą 81,3%. Wyniki badań histomorfometrycznych w tej grupie także są zgodne z obrazami histologicznymi.

Tabela XXII. Zawartość procentowa tkanki kostnej w grupie kontrolnej.

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% tkanki kostnej
1	Kobiety	sz	39	49,18
2		sz	46	97,76
3		ż	51	78,81
4		ż	55	93,03
5	Mężczyźni	sz	22	95,77
6		ż	24	73,26

Poddając analizie statystycznej wyniki badań histomorfometrycznych pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną, nie wykazano istnienia istotnej statystycznie różnicy między tymi grupami. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli nr XXIII.

Tabela XXIII. Analiza statystyczna różnic wyników średniej procentowej zawartości tkanki kostnej w grupie badanej i kontrolnej.

Grupa	Średni % tkanki kostnej \pm SD	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
badana	70,46 \pm 28,22	50,67	74,74	95,06	ns
kontrolna	81,30 \pm 18,55	73,26	85,92	95,77	

W celu zbadania korelacji wieku do wyników zawartości procentowej tkanki kostnej w obu badanych grupach i grupie kontrolnej zastosowano współczynnik Spearman'a (Rs). Test istotności współczynnika korelacji wykazał brak istotnej zależności we wszystkich badanych grupach (tab. XXIV).

Tabela XXIV. Analiza korelacji wieku do zawartości procentowej tkanki kostnej.

Grupa	Współczynnik korelacji Spearman'a (Rs)	Poziom istotności (p)
badana	0,024	p> 0,05
kontrolna	0,086	p> 0,05
A	0,063	p> 0,05
B	0,006	p> 0,05
Kobiety	0,142	p> 0,05
Mężczyźni	-0,024	p> 0,05
Szczeka	0,096	p> 0,05
Żuchwa	-0,012	p> 0,05

W celu lepszego zobrazowania procesu resorpcji preparatu R.T.R. zachodzącego u każdego pacjenta przeprowadzono analizę zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy oraz resztkowego jeszcze nieprzebudowanego R.T.R.

4.2. ZAWARTOŚĆ R.T.R. W BADANYM MATERIALE TKANKOWYM

Zawartość procentowa R.T.R. w trakcie przebudowy przedstawiono w tabeli XXV i XXVI odpowiednio dla grupy A i grupy B, uporządkowując pacjentów rosnąco względem wieku. Na podstawie analizy tych danych nie stwierdzono zależności stopnia nieprzebudowanego do końca materiału R.T.R. (TCP) względem wieku.

R.T.R. w trakcie przebudowy zaobserwowano u 6 (33,33%) pacjentów z grupy A i 6 (31,58%) z grupy B (ryc. 33-41). W grupie A największy odsetek materiału R.T.R. w trakcie przebudowy odnotowano u 45-letniej kobiety, gdzie stanowił on 57,83% ocenianego pola przekroju (ryc. 35, 37, 40). Z kolei w grupie B największa wartość wynosząca 88,42% należała do 28-letniego mężczyzny (ryc. 34). Modalna (tj. najczęściej występująca wartość) w obu badanych grupach wynosiła 0% (tab. XXVIII-XXXI).

Tabela XXV. Zawartość procentowa R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie A u kobiet i mężczyzn.

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% R.T.R. w trakcie przebudowy
1	Kobiety	Szczęka	29	0,06
2			36	0
3			39	0
4			43	16,62
5			46	0
6			51	1,74
7			55	0
8		Żuchwa	26	0
9			28	0
10			45	57,83
11	Mężczyźni	Szczęka	24	0
12			30	0
13			34	0,45
14			35	8,38
15			49	0
16		Żuchwa	28	0
17			39	0
18			32	0

Tabela XXVI. Zawartość procentowa R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie B u kobiet i mężczyzn.

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% R.T.R. w trakcie przebudowy
1	Kobiety	Szczęka	21	4,34
2			23	0
3			23	0
4			26	0
5			57	7,84
6		Żuchwa	24	5,54
7			26	0
8			26	0
9			35	0
10			51	51,94
11			54	0
12	Mężczyźni	Szczęka	28	88,42
13			28	29,69
14		Żuchwa	23	0
15			23	0
16			29	0
17			30	0
18			32	0
19			35	0

Średnia procentowa zawartość R.T.R. w trakcie przebudowy w całej grupie badanej wynosiła 7,37%, w grupie A 4,73%, a w grupie B 9,88%. Te średnie wartości, z uwzględnieniem podziału na płeć, przedstawiono w tabeli XXVII.

Tabela XXVII. Średni procentowy udział R.T.R. w trakcie przebudowy w grupach badanych.

Grupa	Płeć	Liczba pacjentów	Średni wiek ± SD	Średni % RTR w trakcie przebudowy ± SD	Średni % RTR w trakcie przebudowy ± SD
A	K	10	39,8 ± 9,96	7,63 ± 18,39	4,73 ± 13,92
	M	8	33,9 ± 10,13	1,10 ± 2,94	
B	K	11	33,3 ± 13,84	6,33 ± 15,39	9,88 ± 23,16
	M	8	28,5 ± 4,11	14,76 ± 31,52	
RAZEM		37	34,14 ± 10,43		7,37 ± 19,14

Tabela XXVIII. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R..

Grupa badana	Średni % RTR w trakcie przebudowy ± SD	Modalna	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
Grupa A	4,73 ± 13,92	0,00	0,00	0,00	0,35	ns
Grupa B	9,88 ± 23,16	0,00	0,00	0,00	4,94	

Jak wykazują dane zawarte w tabeli XXVIII nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w procentowej zawartości R.T.R. w trakcie przebudowy pomiędzy grupą A i B.

Tabela XXIX. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie badanej A i B dla podgrupy kobiet i mężczyzn.

Grupa	Płeć	Średni % RTR w trakcie przebudowy \pm SD	Modalna	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
A	K	7,63 \pm 18,39	0,00	0,00	0,00	1,32	ns
	M	1,10 \pm 2,94	0,00	0,00	0,00	0,11	
B	K	6,33 \pm 15,39	0,00	0,00	0,00	4,94	ns
	M	14,76 \pm 31,52	0,00	0,00	0,00	7,42	

Poddając analizie statystycznej wyniki średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy u kobiet i mężczyzn, nie wykazano istnienia istotnej statystycznie różnicy zarówno w grupie A jak i w grupie B (tab. XXIX).

Tabela XXX. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy pomiędzy szczęką a żuchwą w grupie badanej.

Grupa	Lokalizacja	Średni % RTR w trakcie przebudowy \pm SD	Modalna	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
A	Szczęka	2,27 \pm 5,12	0,00	0,00	0,00	0,77	ns
	Żuchwa	9,64 \pm 23,61	0,00	0,00	0,00	0,00	
B	Szczęka	18,6 \pm 32,54	0,00	0,00	4,34	18,77	ns
	Żuchwa	4,79 \pm 14,93	0,00	0,00	0,00	0,00	
RAZEM	Szczęka	8,29 \pm 20,85	0,00	0,00	0,00	6,09	
	Żuchwa	6,41 \pm 17,71	0,00	0,00	0,00	0,00	

Jak wykazują dane przedstawione w tabeli XXX średnie wartości procentowe R.T.R. w trakcie przebudowy w szczęce i w żuchwie nie różniły się istotnie statystycznie zarówno w grupie A, w grupie B i w całej grupie badanej.

Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią zawartością procentową R.T.R. w trakcie przebudowy w szczęce i w żuchwie w obrębie całej grupy badanej. Wynik tej analizy statystycznej przedstawiono w tabeli XXXI.

Tabela XXXI. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie badanej w zależności od lokalizacji.

Lokalizacja	Grupa	Średni % RTR w trakcie przebudowy \pm SD	Modalna	Q25	Mediana	Q75	Poziom istotności
szczęka	A	2,27 \pm 5,12	0,00	0,00	0,00	0,77	ns
	B	18,61 \pm 32,54	0,00	0,00	4,34	18,77	
żuchwa	A	9,64 \pm 23,61	0,00	0,00	0,00	0,00	ns
	B	4,79 \pm 14,93	0,00	0,00	0,00	0,00	

Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią zawartością procentową R.T.R. w trakcie przebudowy pomiędzy szczęką żuchwą zarówno w obrębie grupy A jak i grupy B. Wynik tej analizy statystycznej przedstawiono w tabeli XXXI.

W celu zbadania korelacji wieku do wyników zawartości procentowej R.T.R. w obu badanych grupach zastosowano współczynnik Spearman'a (Rs). Test istotności współczynnika korelacji wykazał brak istotnej zależności we wszystkich badanych grupach (tab. XXXII).

Tabela XXXII. Analiza korelacji wieku do zawartości procentowej R.T.R..

Grupa	Współczynnik korelacji Spearman'a (Rs)	Poziom istotności (p)
badana	0,1914	ns
A	0,2633	ns
B	0,1585	ns
Kobiety	0,2559	ns
Mężczyźni	-0,0107	ns
Szczeka	0,0304	ns
Żuchwa	0,2568	ns

W tabelach XXXIII i XXXIV przedstawiono zawartość procentową niezresorbowanego preparatu R.T.R. po 12 miesiącach od momentu jego aplikacji do zębodołu. U wszystkich pacjentów należących do grupy A materiał kośćcozastępczy R.T.R. uległ prawie całkowitej resorpcji, osiągając wartości od 0,01% do 0,79% (śr. 0,16%). Po przeanalizowaniu tych wyników nie zaobserwowano zależności stopnia resorpcji od wieku badanych.

Tabela XXXIII. Zawartość procentowa niezresorbowanego materiału R.T.R. w grupie badanej A u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% R.T.R.
1	Kobiety	Szczęka	29	0,03
2			36	0,05
3			39	0,79
4			43	0,04
5			46	0,03
6			51	0,05
7			55	0,01
8		Żuchwa	26	0,18
9			28	0,05
10			45	0,48
11	Mężczyźni	Szczęka	24	0,02
12			30	0,23
13			34	0,16
14			35	0,02
15			49	0,16
16		Żuchwa	28	0,33
17			39	0,00
18			32	0,19

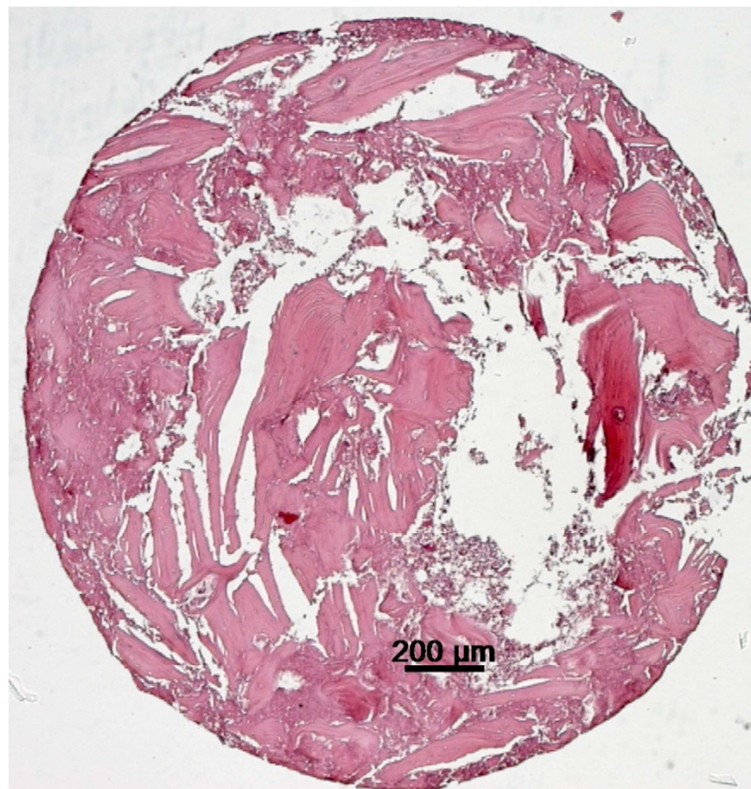
Tabela XXXIV. Zawartość procentowa niezresorbowanego materiału R.T.R. w grupie badanej A u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Pacjent	Płeć	Lokalizacja	Wiek	% R.T.R.
1	Kobiety	Szczęka	21	0,00
2			23	0,09
3			23	0,08
4			26	0,00
5			57	0,36
6		Żuchwa	24	0,04
7			26	0,15
8			26	0,38
9			35	0,02
10			51	0,09
11			54	0,01
12	Mężczyźni	Szczęka	28	0,03
13			28	0,03
14		Żuchwa	23	0,01
15			23	0,03
16			29	0,02
17			30	0,02
18			32	0,01
19			35	0,03

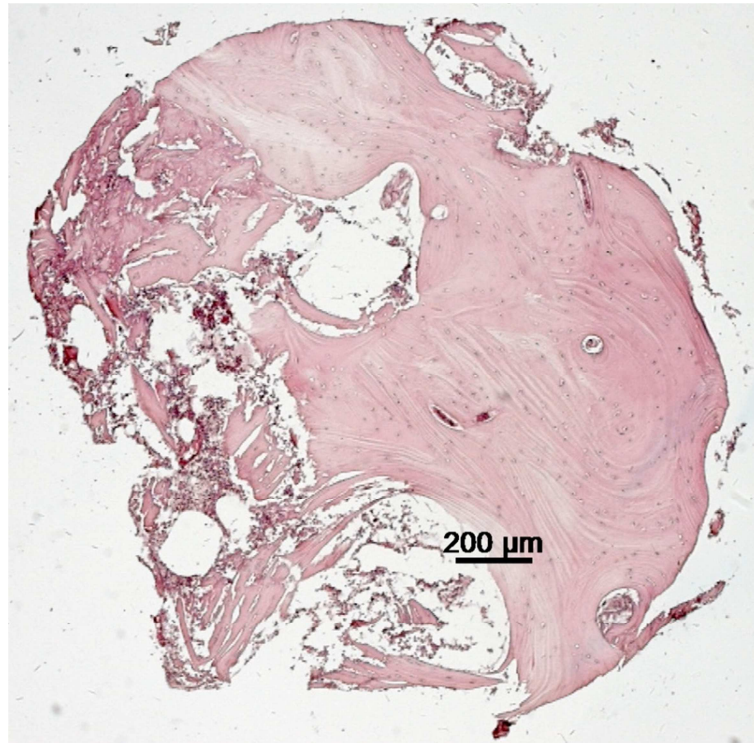
Wyniki badań histomorfometrycznych potwierdzają wyniki obserwacji histologicznych. Analiza obrazów histologicznych wykazała obecność reszkowego TCP w różnych rozmiarach i kształtach (ryc. 33-42). U 12 pacjentów, w tym 6 z grupy A i 6 z grupy B, granule β -TCP częściowo były zresorbowane z widocznym aktywnym tworzeniem tkanki kostnej pomiędzy i w otoczeniu granul. W przypadku jednej 39-letniej pacjentki z grupy A zaobserwowano całkowicie niezresorbowaną część materiału R.T.R. w nacieku komórek jednojądrzastych. Zawartość procentowa tego niezresorbowanego materiału wynosiła 0,79% (ryc. 42).



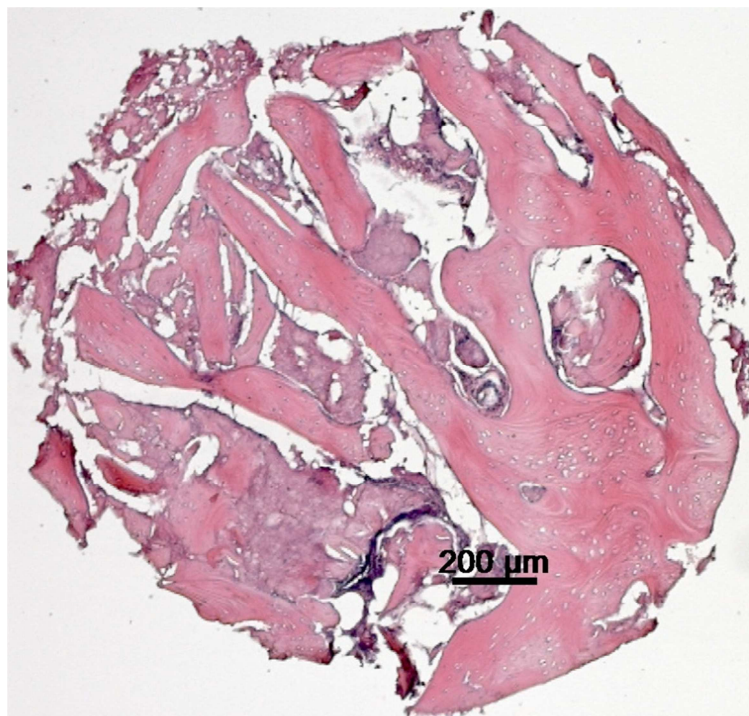
Ryc. 24. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 23-letniego pacjenta z grupy B (barwienie H+E); dojrzała, zmineralizowana bogatokomórkowa tkanka kostna.



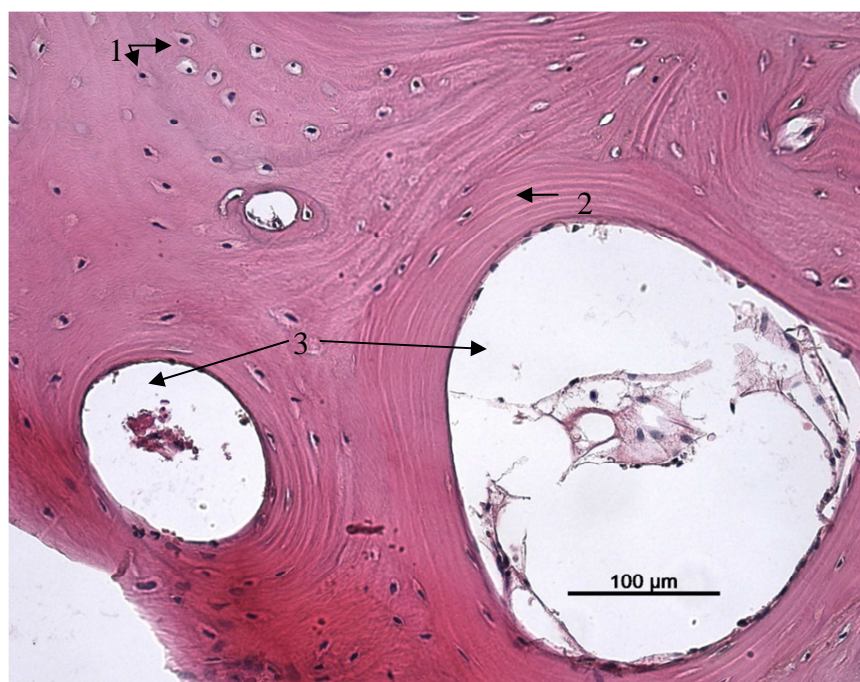
Ryc. 25. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 29-letniego pacjenta z grupy B, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 99,52%. Widoczna struktura beleczkowa kości.



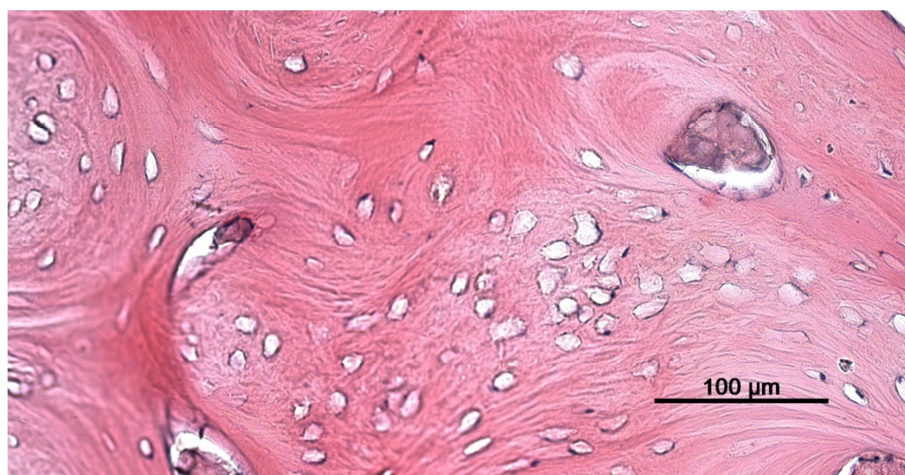
Ryc. 26. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 30-letniego pacjenta z grupy B, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 91,90%.



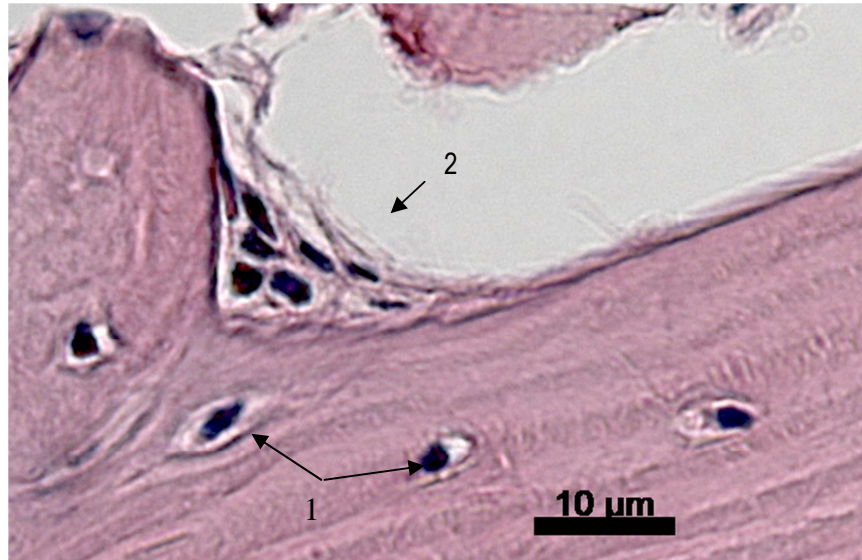
Ryc. 27. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 36-letniej pacjentki z grupy A, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 97,86%.



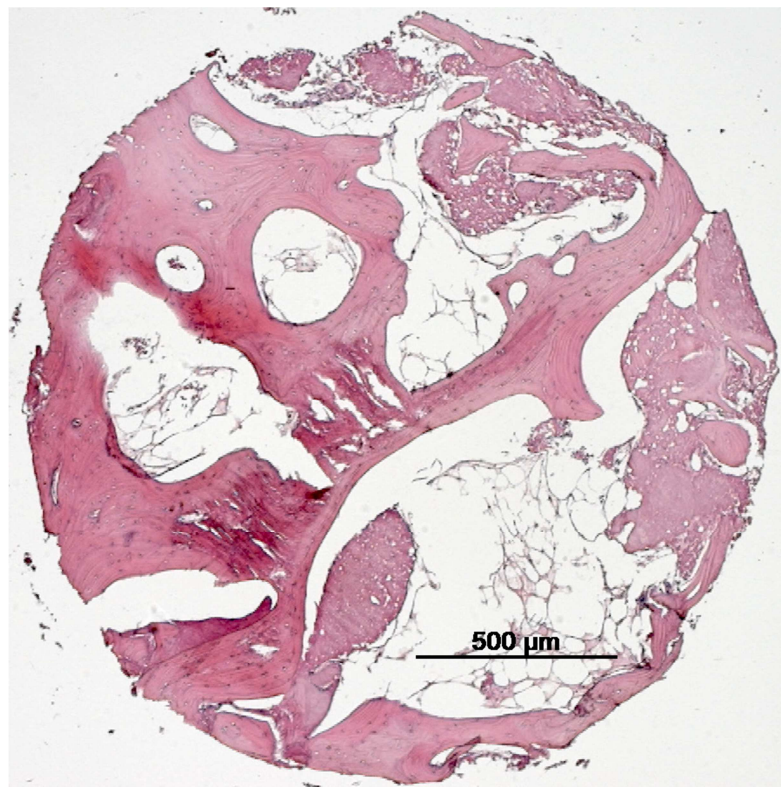
Ryc. 28. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 26.letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); dojrzała, zmineralizowana, bogatokomórkowa tkanka kostna, osteocyty w jamkach kostnych (1), blaszki kostne koncentrycznie ułożone wokół kanału Haversa (2), kanały Haversa w nowo uformowanej kości blaszkowatej (3).



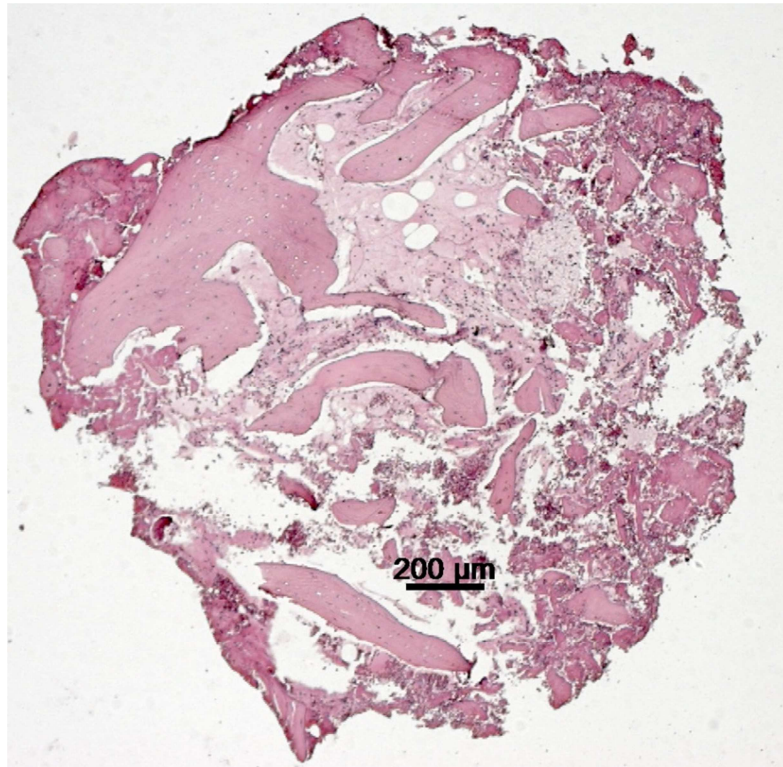
Ryc. 29. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 36.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); Osteocyty w jamkach kostnych. Zawartość tkanki kostnej 97,86%.



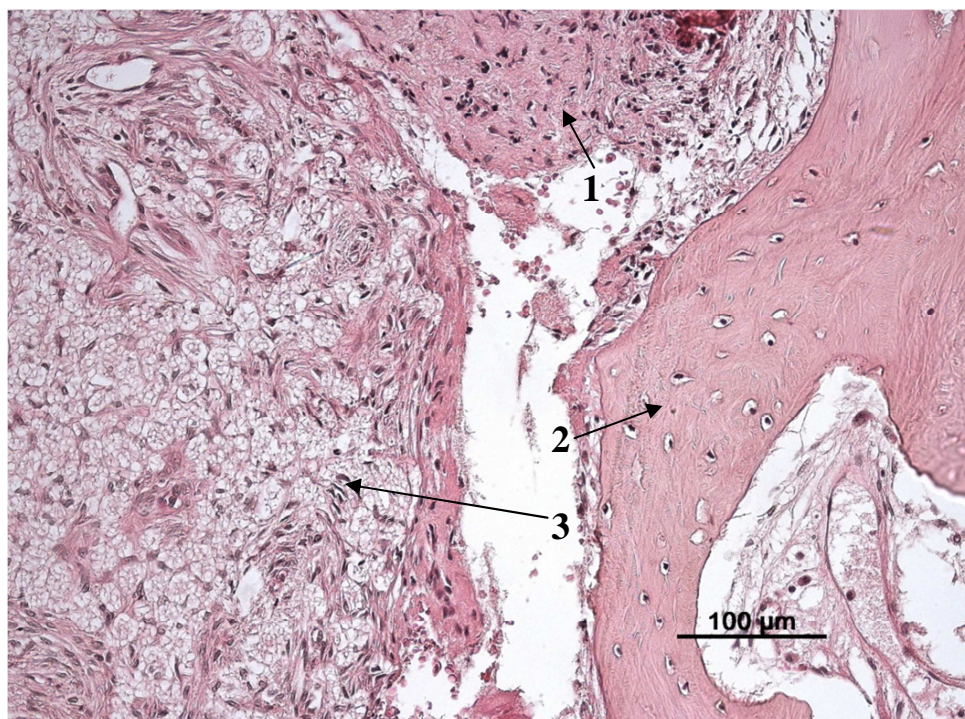
Ryc. 30. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 26.letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); osteocyty w jamkach kostnych (1), zatoka resorpcyjna Howship'a z osteoklastami (2).



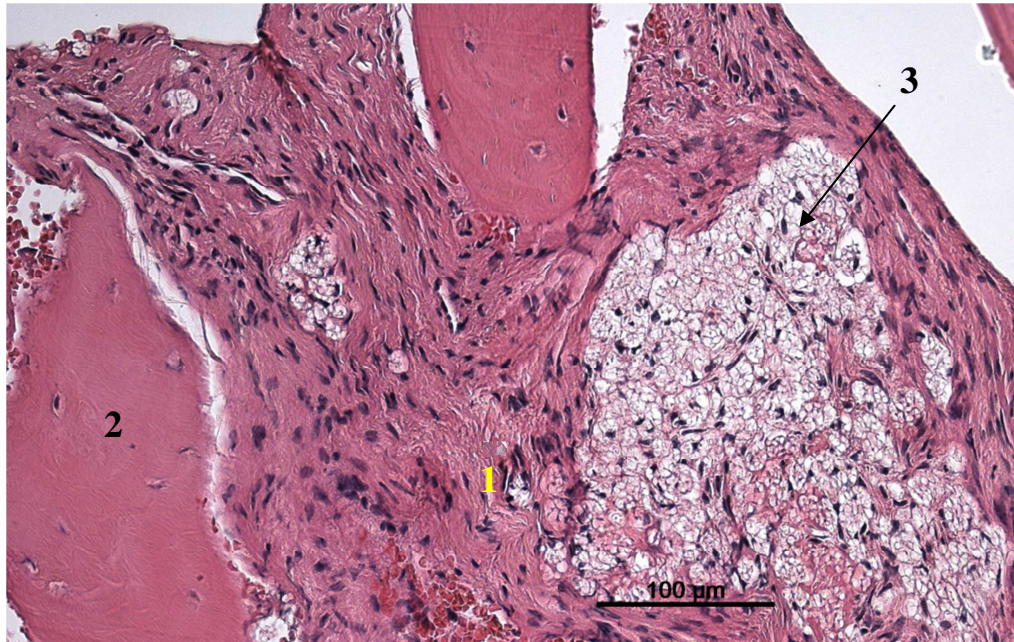
Ryc. 31. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 26.letniej pacjentki z grupy B, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 83,18%. Widoczna struktura beleczkowa kości.



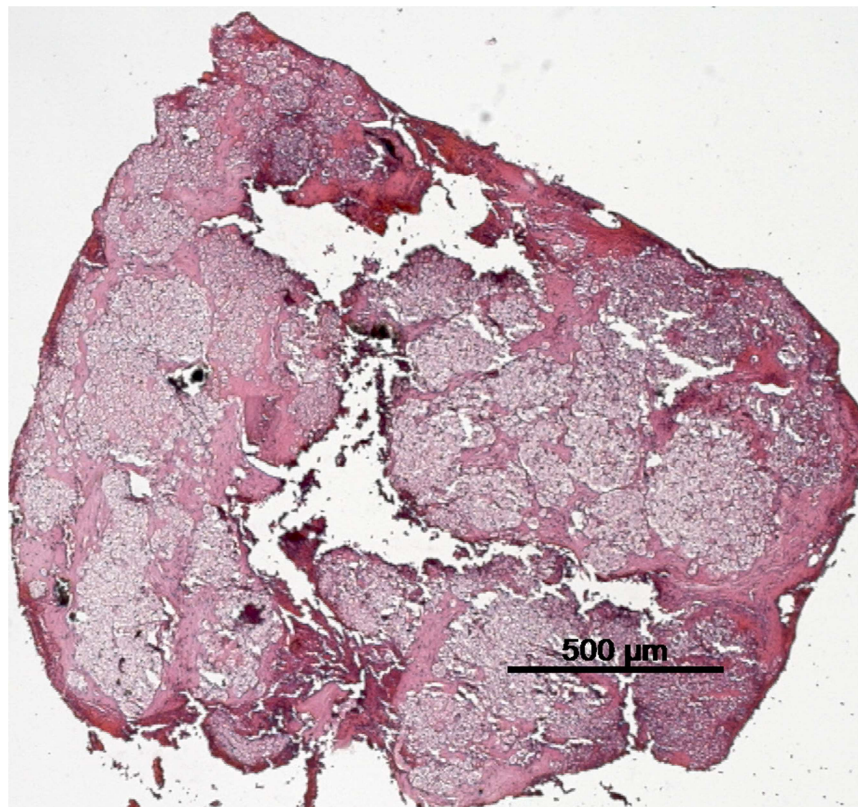
Ryc. 32. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51.letniej pacjentki z grupy A, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 63,03%.



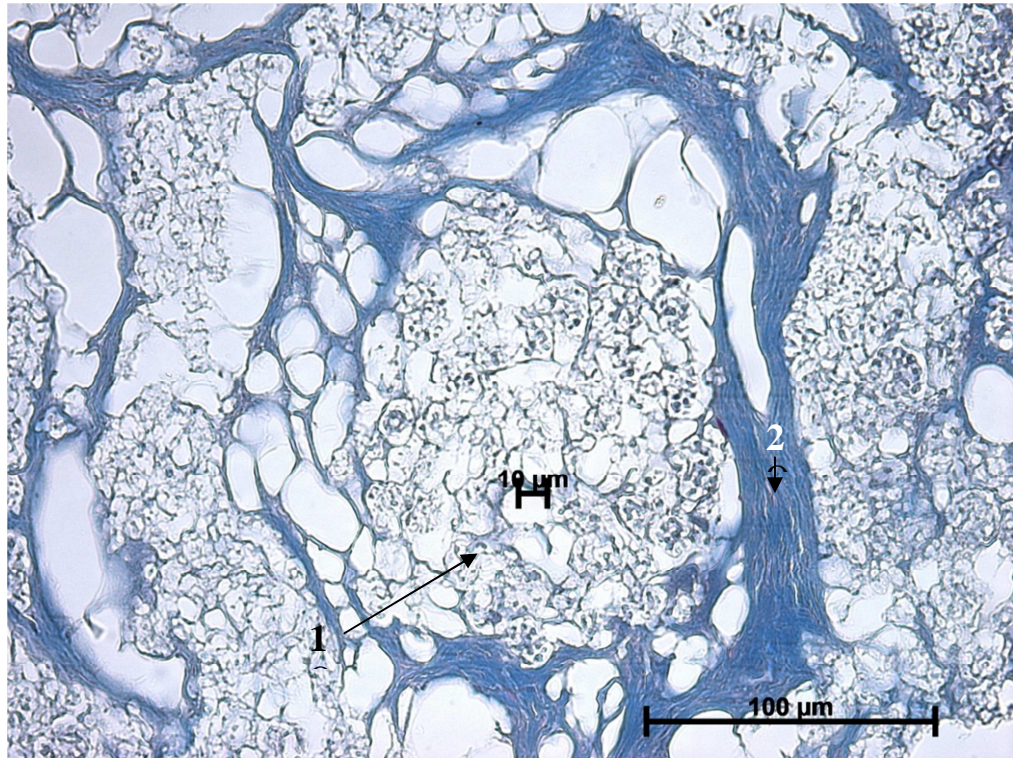
Ryc. 33. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 43.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); kość splotowata (1), kość blaszkowata (2), TCP w trakcie przebudowy (3).



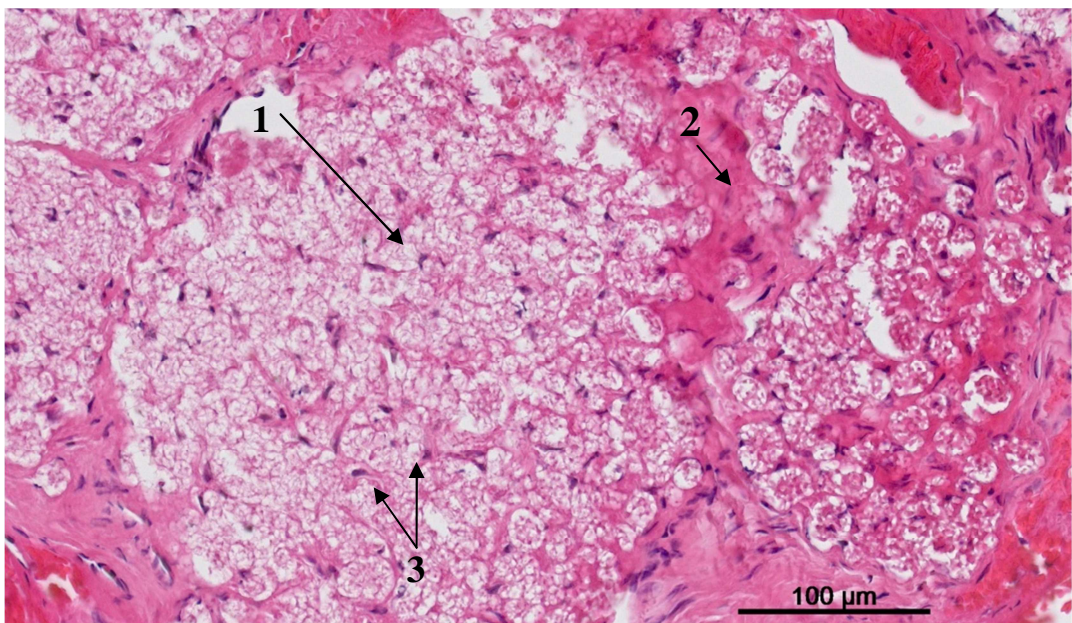
Ryc. 34. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 28.letniego pacjenta z grupy B (barwienie H+E); kość splotowata (1), kość blaszkowata (2), TCP w trakcie przebudowy (3).



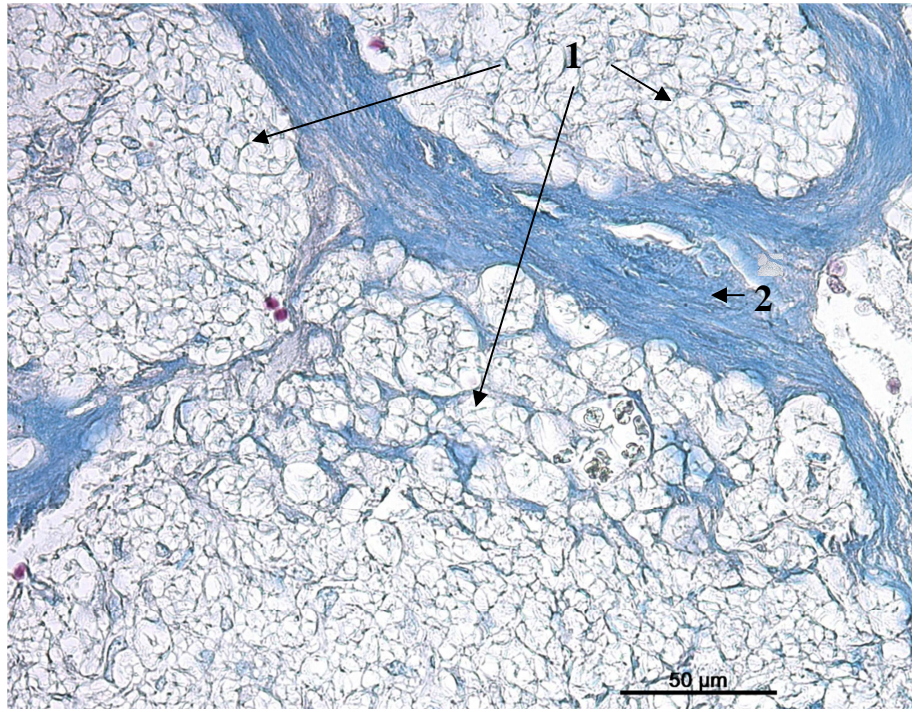
Ryc. 35. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 45.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny; granule TCP w trakcie przebudowy otoczone nowo formującą się tkanką kostną.



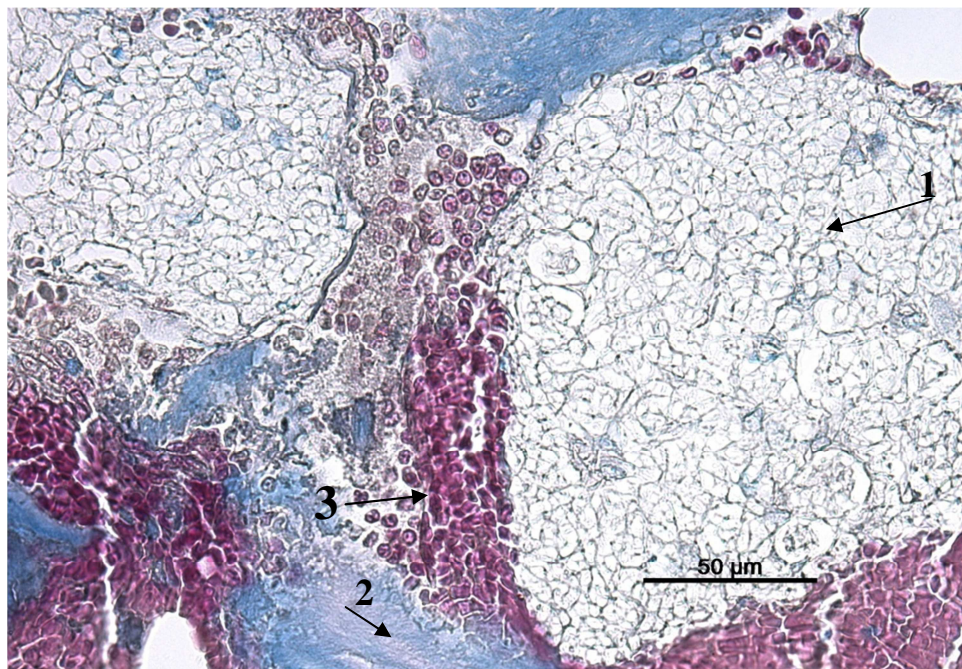
Ryc. 36. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 28.letniego pacjenta z grupy B (barwienie Mallory'ego). Widoczny częściowo zresorbowany TCP (1), którego granule otoczone są nowo tworzącą się tkanką kostną (2).



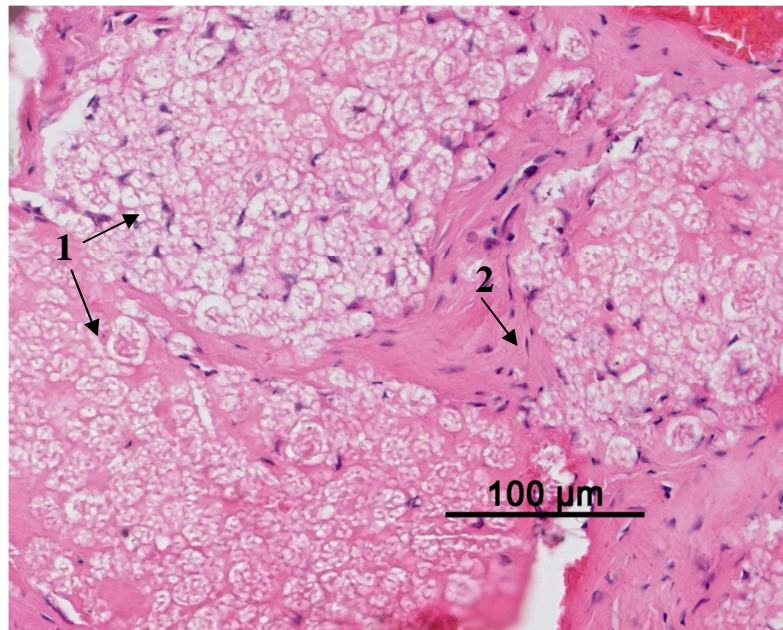
Ryc. 37. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 45.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); TCP w trakcie przebudowy (1) otoczony nowo tworzącą się tkanką kostną (2). W otoczeniu granul widoczne fibroblasty (3).



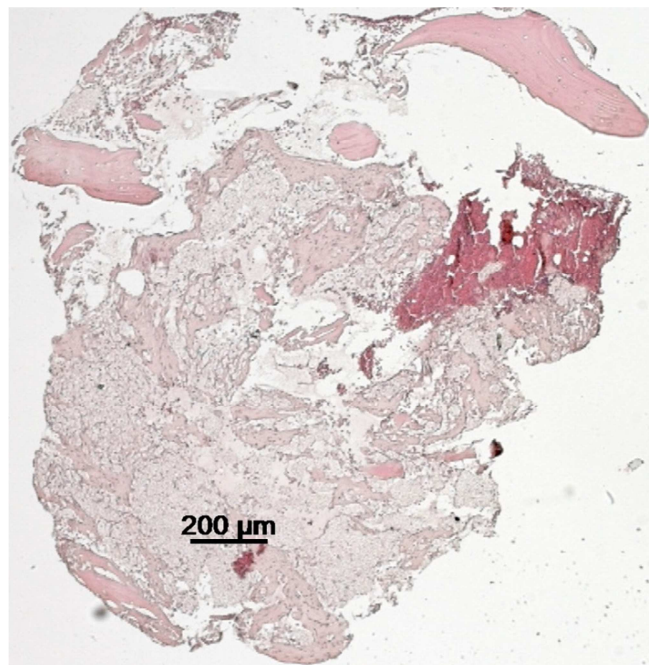
Ryc. 38. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51.letniej pacjentki z grupy B (barwienie Mallory'ego); TCP w trakcie przebudowy (1) otoczony nowo tworzącą się tkanką kostną (2).



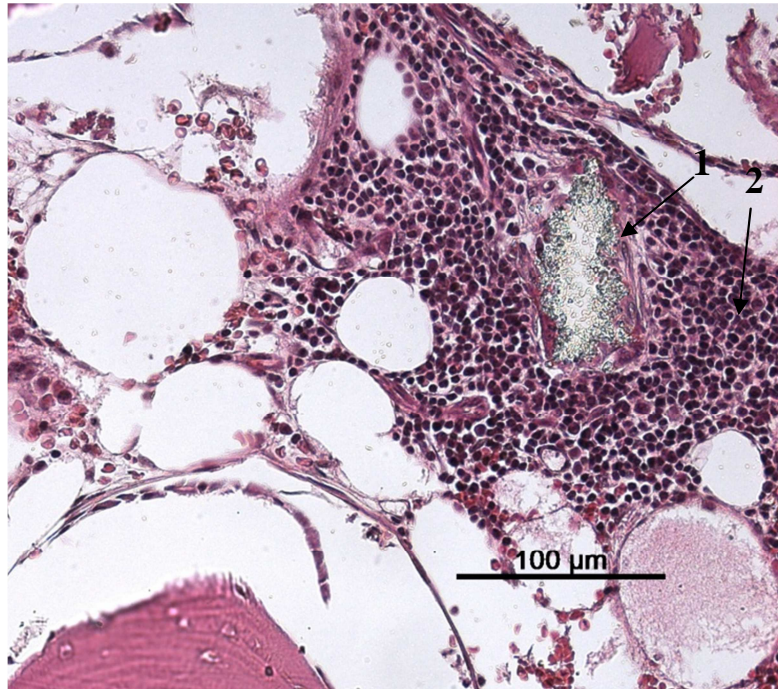
Ryc. 39. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51.letniej pacjentki z grupy B (barwienie Mallory'ego); Granula TCP w początkowej fazie przebudowy (1), formująca się tkanka kostna (2), wynaczynione krwinki czerwone (3).



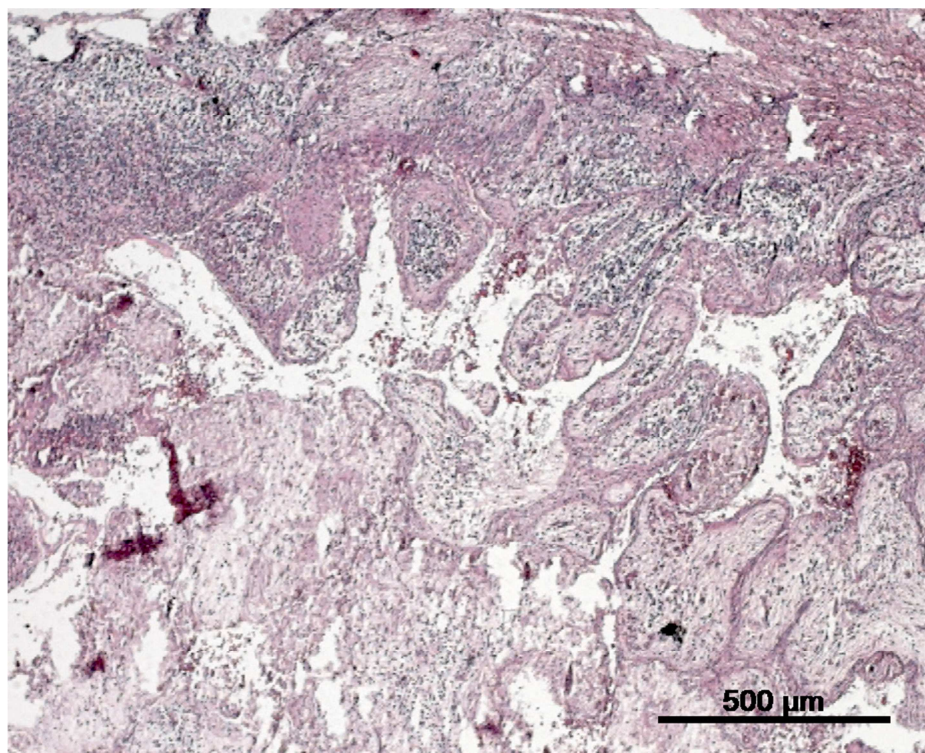
Ryc. 40. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 45-letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); TCP na różnych etapach przebudowy (1) otoczony nowo tworzącą się tkanką kostną (2).



Ryc. 41. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51-letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny; liczne granule TCP w trakcie przebudowy otoczone nowo formującą się tkanką kostną (zawartość tkanki kostnej 17%).



Ryc. 42. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 39-letniego pacjenta z grupy A (barwienie H+E); niezresorbowane TCP (1) w nacieku 1.jądrzastych komórek zapalnych (2).



Ryc. 43. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 38-letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); w centrum obrazu widoczne zmiany degeneracyjne, a na obwodzie rozpoczynające się formowanie kości.

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I DYSKUSJA

Obecnie coraz częściej standardem postępowania w przypadku utraconego zęba jest implantacja wszczepu stomatologicznego. Wzrosły również wymagania estetyczne związane z leczeniem protetycznym [87]. Aby osiągnąć sukces terapii implantologicznej niezbędna jest właściwa integracja implantu, idealna jego pozycja oraz właściwy kontur tkanek twardych i miękkich. Wymaga to utrzymania właściwej objętości i prawidłowej architektury kości wyrostka zębodołowego w połączeniu z odpowiednio przeprowadzoną techniką operacyjną. Wyniki licznych badań wskazują, że każda ekstrakcja zęba prowadzi do resorpcji kości we wszystkich wymiarach [8, 33, 80, 81, 107, 119]. Skutkiem może być niewystarczająca jej objętość oraz niekorzystna architektura wyrostka dla wprowadzenia wszczepu [46], a nawet brak możliwości do jego implantacji. Interesującym odkryciem współczesnej nauki jest stwierdzenie, że aby móc zastosować implant o właściwej średnicy i optymalnym nachyleniu w stosunku do wyrostka zębodołowego, co ma znaczenie przy dalszej odbudowie protetycznej, w wielu przypadkach konieczne jest zastosowanie augmentacji kości [87].

Wiele doniesień w literaturze wskazuje na zainteresowanie badaczy znalezieniem sposobu, aby poprawić warunki kostne w celu zapewnienia możliwości leczenia implantologicznego. Opracowano wiele metod odbudowy wyrostka zębodołowego, polegające m. in. na: sterowanej regeneracji kości (ang. GBR – Guided Bone Regeneration) [19], podnoszeniu dna zatoki szczękowej [43, 52, 127] osteogenezie dystrakcyjnej [86] lub rozszczepieniu wyrostka zębodołowego [1, 115]. Z danych w piśmiennictwie wynika także, że wczesna utrata kości może być istotnie zredukowana poprzez zastosowanie materiałów wszczepowych [4, 35, 124]. Materiały te mają zagwarantować optymalne warunki do wykonania prac protetycznych w miejscu zastąpionych tkanek. Na podstawie licznych badań wielu autorów wskazuje na korzystny wpływ augmentacji zębodołów przed planowaną implantacją [51, 60, 91, 92]. Niektórzy sugerują nawet, aby augmentacja zębodołu po ekstrakcji zęba stała się standardem postępowania [121]. Brkovic podaje dwa główne powody, dla których należy wypełniać zębodoły materiałami syntetycznymi po ekstrakcji. Po pierwsze stabilizują skrzep i zapobiegają możliwej redukcji objętości tkanek. Z drugiej strony dostarczają szkieletu dla wrastania składników komórkowych i naczyń dla utworzenia tkanki kostnej o dobrej jakości i ilości [30]. Zarówno z biologicznego, jak i immunologicznego punktu widzenia najkorzystniejsze jest stosowanie przeszczepu

autogennego, który ciągle uważany jest za „złoty standard” procesów augmentacyjnych [32, 34, 118, 137]. Jednak jego pozyskanie wymaga wykonania dodatkowego zabiegu chirurgicznego [18, 95]. W przypadku większych ubytków problemem może okazać się uzyskanie odpowiedniej ilości materiału [4, 22, 103, 122].

W literaturze można spotkać wiele doniesień na temat badań z zastosowaniem przeszczepów allogennych [69, 110, 113, 142] i heterogennych [11, 35, 39]. W celu zmniejszenia do minimum ryzyka przenoszenia chorób zakaźnych przez przeszczepy allogenne muszą one być poddawane sterylizacji i liofilizacji. W wielu doniesieniach zwraca się uwagę na to, że procesy te pogarszają właściwości mechaniczne oraz wpływają niekorzystnie na proces osteogenezy [8, 18, 67, 90, 103]. Z kolei wielu naukowców podkreśla wysoce osteokondukcyjne właściwości przeszczepów heterogennych [7, 11]. Istnieją opinie, że choć początkowo wywierają korzystny wpływ na proces gojenia tkanki kostnej, to w późniejszych etapach mogą być przeszkodą w formowaniu kości [117].

Szeroko badaną grupą są materiały alloplastyczne, które okazały się bezpieczne, nie toksyczne, bez ryzyka przenoszenia chorób lub właściwości odpowiedzi immunogennej. Ponadto ich użycie i przechowywanie nie nastręcza wielu trudności [29, 71, 72]. Jednym z przedstawicieli grupy materiałów syntetycznych jest trójfosforan wapnia stosowany do regeneracji w różnych procedurach chirurgicznych z satysfakcjonującym efektem klinicznym i histologicznym zarówno u ludzi, jak i u zwierząt [30]. Zerbo [137] wskazuje, że TCP działa głównie przez osteokondukcję, np. przez naprowadzanie komórek osteogennych z istniejącej kości. Te różnicują się w osteoblasty, które tworzą kość między cząsteczkami przeszczepu. Część kości tworzona jest wewnątrz porów, dlatego pory muszą być odpowiednio duże, aby pozwolić infiltrować komórkom lub ich prekursorom. Stąd potencjał do tworzenia kości jest zdeterminowany, przynajmniej częściowo, przez jego porowatość. Skutkiem tego jest zachowanie ciągłości sieci tkanki kostnej, co polepsza właściwości mechaniczne materiału. TCP jest materiałem biodegradowalnym i zastępowanym przez nowo tworzącą się kość bez wytwarzania tkanki włóknistej [137].

W swoich badaniach podjęłam również próbę zastosowania materiału R.T.R. u pacjentów po zabiegu ekstrakcji zęba w celu zmniejszenia stopnia zaniku kości wyrostka zębodołowego i stworzenia możliwości dla leczenia implantologicznego. Prowadzone przeze mnie badania wpisują się w nurt ogólnych poszukiwań. W tym celu została zebrana grupa badana oraz przeprowadzona ocena kliniczna histologiczna kości

po zastosowaniu dotychczas nie ocenianego w tym zakresie preparatu R.T.R. firmy Septodont. Materiał R.T.R. dostępny jest pod postacią granulatu i walca. Składa się z czystego β -TCP, przy czym w walcu granule dodatkowo pokryte zostały kolagenem typu pierwszego. W dostępnym piśmiennictwie nie spotkałam się z podobnymi badaniami porównawczymi odbudowy kości po zastosowaniu β -TCP z β -TCP z kolagenem.

W badaniach wzięło udział 55 badanych, u których w pierwszym etapie badań wykonano ekstrakcję zęba. Spośród tych osób u 46 przeprowadzono augmentację zębodołów badanym materiałem (grupa badana), a 9 pozostawiono do gojenia na podłożu skrzepu (grupa kontrolna). Po upływie 12 miesięcy po przeprowadzeniu analizy klinicznej i radiologicznej przystąpiono do zabiegu implantacji wszczepu. Jednocześnie pobrano materiał do dalszych badań. Wiek pacjentów dobrano losowo i był reprezentatywny dla populacji najczęściej leczonej implantologicznie. Liczebność grupy badanej pozwalała na przeprowadzenie analizy statystycznej. Początkowo wynosiła 58 osób, lecz w kolejnych etapach badań stopniowo malała do 42. Powodem były trudności pojawiające się na kolejnych jej etapach. Malejąca liczba osób objętych badaniem wynikała z jednej strony z konieczności wykluczenia z dalszych jej etapów badanych, u których gorsze wyniki nie pozwalały na wdrożenie kolejnych procedur założonych w planie badań. Zdyskwalifikowani zostali pacjenci, u których podczas ekstrakcji doszło do zniszczenia jednej ze ścian zębodołu, u których w wyniku zmniejszenia wysokości wyrostka zębodołowego nie można było wprowadzić nawet najkrótszego wszczepu stomatologicznego. Także wieloetapowość badań sprawiła, że niektórzy pacjenci rezygnowali przed ich zakończeniem. Dotyczyło to szczególnie grupy kontrolnej, która ostatecznie liczyła 6 osób. Ta mniejsza liczebność spowodowana była słabszym zainteresowaniem i brakiem dyscypliny w zgłaszaniu się na kolejne wizyty kontrolne. Badania na podobnej grupie przeprowadził Szubert, analizując po 12 miesiącach stopień resorpcji wyrostka zębodołowego po ekstrakcji zęba i zastosowaniu do zębodołu mieszanki α - i β -TCP u 29 pacjentów, w tym 21 osób z grupy badanej i 8 z grupy kontrolnej [121].

U wszystkich pacjentów, zarówno z grupy badanej, jak i kontrolnej, zastosowano takie same metody badań. Obserwacje kliniczne opierają się na technikach nieinwazyjnych: badaniu radiologicznym i makromorfometrycznym. Jednak bardziej dokładna jest ocena gęstości nowo utworzonej kości i stopnia resorpcji/przebudowy materiału kościozastępczego poprzez badanie histologiczne i histomorfometryczne.

Postępowanie wieloetapowe umożliwia w pierwszym etapie (natychmiast po usunięciu zęba) zastosowanie materiału kośćcozastępczego, a w następnym wprowadzenie implantu z równoczesnym stworzeniem możliwości pobrania fragmentu regenerującej się kości. Podążając za doświadczeniem innych autorów, zastosowałam tę samą metodę badań u wszystkich pacjentów z grupy badanej [119, 121].

Wiedząc, że po każdej ekstrakcji dochodzi do resorpcji kości wyrostka zębodołowego, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie profilaktyczne, aby proces resorpcji znacznie zredukować. Stan zębodołu po ekstrakcji wpływa bowiem na proces odbudowy tkanki kostnej w zębodole. W świetle tych doniesień stajemy wobec faktu, że każde usunięcie zęba powinno być wykonane w sposób atraumatyczny. Dodatkowo, w celu stworzenia jak najlepszych warunków do odbudowy tkanki kostnej w zębodole, niektórzy autorzy zalecają opracowanie rany w taki sposób, aby usunąć wszystko, co mogłoby zakłócać gojenie. Inni sugerują perforowanie ścian zębodołu wiertłem różyczkowym (dekortykacja), aby zwiększyć dostęp naczyń krwionośnych do zębodołu i materiału wszczepionego, co ma polepszyć wypełnienie kością [46]. Cardaropoli 2003 [34] sugeruje pozostawienie więzadła ozębnowego wzdłuż ścian zębodołu, gdyż jego zdaniem ułatwia ono utrzymanie skrzepu we wczesnych etapach gojenia. Uważa, że poza usunięciem tkanek w stanie przewlekłego zapalenia i ciał obcych, rozległe opracowanie rany czy perforacja ścian zębodołu nie są potrzebne. Należy opracować zębodoł w taki sposób, aby usunąć tkanki zapalne i ciała obce, które mogłyby zakłócać gojenie. W badaniach własnych u wszystkich osób z grupy badanej i kontrolnej wykonano ekstrakcję w sposób atraumatyczny. U 3 badanych w następstwie komplikacji podczas zabiegu zęby usunięto poprzez dłutowanie. Ze względu na przyjęte założenia zaplanowanych badań pacjenci ci nie zostali zakwalifikowani do dalszych jej etapów.

Jak wykazały badania Steinera wsp. [118] po ekstrakcji należy stosować materiały kośćcozastępcze, gdyż pozostawienie zębodołu otwartego na środowisko jamy ustnej zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań poekstrakcyjnych w postaci zapalenia zębodołu, które dodatkowo sprzyja zwiększeniu resorpcji wyrostka.

W celu lepszego utrzymania, stabilizacji i ochrony skrzepu lub materiału wszczepowego zalecanych jest wiele technik zamykania zębodołu za pomocą okolicznych tkanek. Dlatego w badaniach własnych do zamknięcia wypełnionego badanym materiałem zębodołu wykorzystano zmobilizowany płat śluzówkowo-okostnowy. Metoda ta jest często stosowana [112, 126], ponieważ gwarantuje dobrą

izolację rany od środowiska jamy ustnej, a jednocześnie sprzyja procesowi gojenia tkanki kostnej dzięki okostnej, która jest źródłem prekursorowych komórek osteogennych [121]. Należy jednak zaznaczyć, że aby całkowicie przykryć ranę za pomocą zmobilizowanego płata, musi on być przesunięty na dość dużą odległość, co może wpłynąć na zmianę przebiegu linii śluzówkowo-dziąsłowej [110]. Interesująca wydaje się publikacja Iasella [72], w której autor sugeruje, że usunięcie zęba inicjuje resorpcję niezależnie od tego, czy jest wykonywana z płatem śluzówkowo-okostnowym, czy bez niego. Tak naprawdę dodatkowy zanik przez płat może być minimalny, ale to zagadnienie wymaga dalszych badań. Dotychczasowe analizy, które mówiły o zaniku po odpreparowaniu płata śluzówkowo-okostnowego nie dotyczyły zębodołów. Szczelne zamknięcie rany poprzez mobilizację płata śluzówkowo-okostnowego oraz stabilizację szwami zapobiega wydostawaniu się implantowanego materiału na zewnątrz.

W obecnych badaniach jedynie u 4 badanych (8,7%) nastąpiło nieznaczne rozejście brzegów rany z wydostawaniem pojedynczych granul na zewnątrz. Jeden (4,2%) z tych pacjentów należał do grupy A, a trzech (13,6%) z nich do grupy B. Zróżnicowanie wyników można tłumaczyć różną postacią implantowanego materiału. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wpływ na powstanie tego powikłania miała sama postać materiału, czy błędnie przeprowadzona technika szycia nie zapewniająca szczelnego zamknięcia rany. Według mojej oceny postać walca jest łatwiejsza w aplikacji i posiada korzystniejszą konsystencję. Podczas zabiegów implantacji materiałów zaobserwowano, że walec aplikuje się zdecydowanie łatwiej niż granul, który rozsypuje się poza granice rany i wypływa z niej wraz z krwią. Szczególnie dotyczy to zabiegów augmentacji w szczęce. Ponadto walec w momencie kontaktu z krwią pacjenta uzyskuje konsystencję żelu, umożliwiającą dobre dopasowanie się materiału do miejsca jego zastosowania. Wyniki badań własnych dotyczące implantacji materiału R.T.R. potwierdziły wcześniejsze doniesienia Wojtowicza [133] i Brkovic [30]. Zastosowali oni R.T.R. w postaci walca w pojedynczych przypadkach. Niestety postać walca jest mniej ekonomiczna, ponieważ jego waga jest mniejsza niż jedno opakowanie granulatu. W przypadku większych zębodołów np. po górnych trzonowcach jedno opakowanie granulatu wystarcza do jego wypełnienia, podczas gdy jeden walec jest niewystarczający.

Po zastosowaniu materiału uformowanego do postaci walca rzadziej dochodziło do wydostawania się granul. U pacjentów, u których doszło do rozejścia się brzegów

rany nie zaobserwowano gorszego wgajania ani mniejszej zawartości tkanki kostnej. Niemal takie same wyniki otrzymał Szubert [121], który odnotował rozejście się brzegów rany i eksfoliacje materiału w 9% przypadków po zastosowaniu mieszaniny α - i β -TCP do zębodołów po ekstrakcji. Galois [56] zaobserwował zaledwie 3% przypadków rozejścia rany po użyciu β -TCP do ubytków kostnych w kości udowej. Z kolei Hardy [63] miał 22% powikłań zapalnych po zastosowaniu porowatego hydroksyapatytu do ubytków kostnych w ortopedii.

Badania ostatnich lat wykazały, że zastosowanie błon zaporowych polepsza osteopromocję [13, 80, 81]. Udowodniono, że zablokowanie migracji nabłonka przez błony skutkuje zwiększoną regeneracją kości przez komórki osteoprogenitorowe z rany i przez miejscową koncentrację czynników wzrostu. Jednak zastosowanie błon także wymaga pokrycia ich płatem śluzówkowo-okostnowym. Jak podają Lekovic zastosowanie błon zaporowych zdecydowanie bardziej zapobiega zanikowi wyrostka w porównaniu z ubytkami bez zastosowania błon [80, 81]. Istnieją także opinie, że zastosowanie membrany należy traktować fakultatywnie, ponieważ nienaruszony płat śluzówkowo-okostnowy zasadniczo wystarcza do zakrycia miejsca augmentacji w jamie ustnej. Membrany mają generalnie dwie istotne wady. Po pierwsze wydłużają dwukrotnie czas leczenia, ponieważ wstrzymują regenerację ze strony łoża kostnego. Po drugie często dochodzi do ekspozycji błony, a w wyniku kontaktu z jamą ustną dochodzi do penetracji bakterii. Wówczas błony rozpadają się, co skutkuje skróceniem funkcji zaporowej, infekcją obszaru augmentowanego i wpływa niekorzystnie na efekt regeneracji [30, 92]. Jednocześnie w pracy Zubillaga [142] możemy spotkać opinię, że ekspozycja nie ma decydującego wpływu na odbudowę kości. Jak podają Jovavovic i wsp. [73] mikroruchy błon zaporowych skutkują formowaniem tkanki włóknistej zamiast kostnej pod błoną. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki prezentowane przez Artzi 2004 [12], który badał β -TCP oraz BioOss z membraną i bez niej, otrzymując podobne wyniki. Wnioskuje on, że błona nie polepsza wyników i nie jest w tym przypadku znacząco zalecana. Zważywszy na wyżej przytoczone dane literaturowe nie zdecydowano się na zastosowanie błon zaporowych w badaniach własnych. Zabiegi, które nie wymagają mobilizacji płata i szycia rany, są prostsze do wykonania i mniej traumatyczne. Podczas tych zabiegów stosuje się w ostatnim czasie materiały resorbowalne w postaciach nie wymagających zastosowania błon i szycia tkanek, takie jak: R.T.R. pod postacią walca [30, 133], Bio-Oss Collagen [10, 64],

EasyGraft, czy pokrycie plastrzem Paryża tj. siarczanem wapnia [33] oraz Collaplug – pokrycie resorbowalną gąbką kolagenową [46].

W badaniach własnych podczas gojenia rany po I etapie badań klinicznych u 84,78% pacjentów nie obserwowano klinicznych objawów zapalenia. Tylko u 1 osoby z grupy A (2,17%) wystąpiło powikłanie w postaci zapalenia ropnego obejmującego szczyt wyrostka zębodołowego, w wyniku czego najprawdopodobniej doszło do 2 mm zaniku kości na brzegu wyrostka zębodołowego. Skutkiem była niewystarczająca wysokość kości wyrostka zębodołowego uniemożliwiająca wprowadzenie implantu. Z kolei u 1 pacjentki grupy B doszło do powstania ropnia policzka. Trudno jest jednoznacznie określić, czy przyczyną tego powikłania było nadkażenie rany podczas zabiegu ekstrakcji zęba i augmentacji materiału, czy reakcja obronna organizmu na wprowadzony do tkanek preparat R.T.R.. Najprawdopodobniej przyczyną tego powikłania była technika mobilizacji płata śluzówkowo-okostnowego, a nie materiał. Za tym stwierdzeniem przemawia przebieg gojenia się rany pooperacyjnej. Po wdrożeniu odpowiedniego leczenia zmiany zapalne ustąpiły już w drugiej dobie, a wprowadzony materiał ulegał przebudowie w kość w obu wymienionych przypadkach. U wszystkich pacjentów obserwowano niewielki obrzęk tkanek miękkich, który stopniowo ustępował w trzeciej dobie. Prawdopodobną przyczyną obrzęku tkanek miękkich był zabieg płatowy towarzyszący augmentacji kości. Przebieg gojenia tkanek miękkich był nieco gorszy (84,78%) niż u Szuberta [121], który stosował TCP stanowiący mieszaninę fazy α - i β -TCP. W jego badaniach nie obserwowano odczynów zapalnych w całym okresie gojenia. U Szuberta także występowały obrzęki spowodowane techniką mobilizacji płata [121]. Liczne badania potwierdzają, że materiał β -TCP wgaja się bez odczynów zapalnych [30, 32]. Również w badaniach przeprowadzonych przez Jensena, materiał β -TCP wgajał się bez jakichkolwiek powikłań [71]. Podobne wyniki przedstawia Hirata, który zastosował β -TCP do ubytków w kości udowej po resekcji guzów [65].

W celu lepszej i dokładniejszej oceny procesu tworzenia się kości zdecydowałam się na badania radiologiczne, histologiczne i histomorfometryczne, które pozwalają ocenić gęstość i stabilność nowo utworzonej kości. Zgodnie z doniesieniami Zijdervelda i wsp. [139] zdjęcia radiologiczne pantomograficzne są bardzo przydatne do wykonywania pomiarów wysokości wyrostka zębodołowego. W przypadku oceny β -TCP okazały się nawet bardziej dokładne niż tomografia komputerowa. Hirata [65] i Zijdervelda [139] potwierdzili w swoich badaniach, że radiologicznie dobrze widoczna

jest dobra inkorporacja β -TCP do tkanek gospodarza i tworzenie nowej kości. W moich badaniach zaobserwowano jedynie u 6 badanych słabsze wysycenie tkanki kostnej, natomiast u 1 osoby z grupy B zupełny brak tkanki kostnej. U 35 (77,78%) pacjentów, w tym 17 (70,83%) z grupy A i 18 (85,71%) z grupy B, doszło tylko do nieznacznego zaniku w granicach 1-1.5mm. Autorzy kilku prac [8, 33, 80, 81, 107] podkreślili, że po każdej ekstrakcji następuje ubytek wysokości i szerokości kości grzbietu wyrostka zębodołowego. W świetle tych doniesień otrzymane wyniki stopnia zaniku kości wyrostka zębodołowego można uznać za stan fizjologiczny.

U kolejnych 6 (15,38%) osób, w tym 5 (26,31%) z grupy A i 1 (5%) z grupy B oraz 1 (12,5%) z grupy kontrolnej, stwierdzono niedostateczną wysokość kości wyrostka zębodołowego do wprowadzenia implantu. Stan ten dotyczył wymiarów kości szczęki u 7 pacjentów. U 6 spośród nich w tym 5 z grupy badanej i 1 z kontrolnej wysokość pierwotna zębodołu wynosiła 9 mm, co stanowi minimalny wymiar niezbędny do wprowadzenia implantu. Po 11 miesiącach doszło do zmniejszenia tego wymiaru w zakresie 1-3 mm. Niedostateczna ilość tkanki kostnej pomiędzy zatoką szczękową a brzegiem wyrostka zębodołowego uniemożliwiła wprowadzenie wszczepu bez konieczności wykonywania zabiegu podnoszenia dna zatoki szczękowej. Pacjentów tych wykluczono z dalszych etapów badań. Trzeba nadmienić, że wszystkie przypadki dotyczyły szczęki i już na etapie kwalifikacji ilość kości pomiędzy brzegiem wyrostka a zatoką szczękową miała optymalny wymiar do wprowadzenia najkrótszego wszczepu, tj. 9 mm. W ten sposób mogłam sprawdzić, czy materiał ten będzie w stanie utrzymać wymaganą wysokość. Niestety doszło do fizjologicznego zaniku mimo zastosowania materiału. W ten sposób nie było warunków do wprowadzenia najkrótszego wszczepu. Trudno mówić o gorszych wynikach w grupie A niż B, ponieważ wynik ten jest zdeterminowany zakwalifikowaniem większej liczby pacjentów z graniczną wysokością wyrostka zębodołowego w grupie A niż B. Po wykluczeniu w/w przypadków, do istotnej resorpcji doszło u 5 (11,10%) badanych, w tym u 3 (12,40%) z grupy A oraz 2 (9,53%) z grupy B oraz 4 (50%) z grupy kontrolnej. Wśród tych pacjentów u 2 (8,33%) z grupy A i u 2 (9,53%) z grupy B oraz 2 (25%) z grupy kontrolnej, pomimo zaniku wyrostka w zakresie 2 mm, istniała możliwość wprowadzenia wszczepu, tyle, że 2 mm krótszego od pierwotnie planowanego. Zaobserwowano brak istotnych różnic w wynikach resorpcji ocenianej na podstawie zdjęcia rentgenowskiego między grupą A a grupą B. Odnotowano jednak lepsze wyniki w obu grupach badanych (A i B) w porównaniu z grupą kontrolną.

Odnosząc te dane do innych badań można zauważyć podobieństwo u Brkovic, który zastosował R.T.R. walec do zębodołu po ekstrakcji zęba. Badanie radiologiczne wykonane po 4 i 9 miesiącach pokazało wypełnienie kością ubytku z wyjątkiem najbardziej szczytowej części wyrostka zębodołowego [30].

Przeprowadzone badania własne, jak i innych autorów wskazują, że zastosowanie materiału kościozastępczego skutecznie chroni kość wyrostka zębodołowego przed nadmierną utratą objętości.

Z jednej strony zgodnie z protokołem Brånemarka zaleca się 12-miesięczny okres gojenia przed zabiegiem implantacji. Jednak w literaturze spotyka się informacje o różnym czasie resorpcji TCP, sięgający od 5 do 24 miesięcy [65]. Brkovic oceniał walec R.T.R. po 9 miesiącach, stwierdzając jeszcze 16,3% niezresorbowanych granul [30], podobnie Artzi po 6 miesiącach – 13,8% [12]. Z kolei Szubert oceniał swój materiał po 12 miesiącach, uznając materiał za całkowicie zresorbowany [121]. Generalnie istnieje niewiele doniesień o 12-miesięcznym okresie obserwacji. Z tego względu chcąc dokonać jakościowej i ilościowej oceny przebudowanego preparatu R.T.R. w kość, wybrałam w badaniach 12-miesięczny okres obserwacji.

W prowadzonym przeze mnie badaniu podczas II etapu badań klinicznych dokonano oceny makroskopowej kości w miejscu wcześniej zaaugmentowanym materiałem β -TCP. U 35,9% pacjentów, w tym 15,79% z grupy A i 55% z grupy B, widoczne były pojedyncze niezresorbowane ziarna R.T.R. pomiędzy płatem a kością wyrostka zębodołowego. Wśród tych osób u 5,26% z grupy A i 15% z grupy B stwierdzono także obecność materiału R.T.R. w czasie pobierania materiału do badań mikroskopowych. Więcej wydostających się granul w grupie B potwierdza, że forma walca jest bardziej zwarta i w mniejszym stopniu ulega eksfoliacji niż postać granulatu. Wojtowicz podkreśla rewolucyjność R.T.R. w formie walca ze względu na „możliwość jego procesowania (krojenia skalpelem do kształtu zębodołu) i (...) szczelnego „wprasowania” walca w zębodół lub inny ubytek tkankowy. Czyni to ten etap zabiegu szybkim, efektywnym i na pewno przyjemnym”. Wspomina także o „bardzo dobrej adhezji walca R.T.R. do tkanki kostnej, jego stabilizację w łożu przeszczepu i możliwość wyeliminowania błony zaporowej. Pojedyncze zębodoły po ekstrakcji i po aplikacji walca R.T.R. nie wymagają założenia szwów chirurgicznych” [133]. Matsuno [85] stwierdził, że często materiały kościozastępcze są zbyt sztywne, a co za tym idzie trudne do dopasowania do ubytku. Zwraca też uwagę na korzystne połączenie β -TCP

z kolagenem ze względu na łatwość w krojeniu i zaadoptowaniu go do różnego rodzaju ubytków. Powyższe stwierdzenia potwierdzają moje badania.

Tylko u jednej 38-letniej pacjentki z grupy B (5% z B, 2,63% z całej grupy badanej) zębodoł wypełniony był tkankami miękkimi i niezresorbowanym materiałem R.T.R.. Po wyłyżeczkowaniu zębodołu z tkanki łącznej oraz pozostałości R.T.R. pozostał pusty zębodoł o rozmiarach podobnych do sytuacji po ekstrakcji, co nie pozwoliło na wprowadzenie implantu w tym miejscu. Podczas całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnych powikłań w przebiegu gojenia rany, stąd przyczyna wystąpienia tego powikłania pozostaje nadal nierozpoznana. Dalsze leczenie implantologiczne zaplanowano po wygojeniu zębodołu. Odnosząc te obserwacje do innych badań, można zauważyć pewne podobieństwa. Szubert [121] podczas II etapu badań klinicznych „napotkał na tkankę ziarninową z elementami tkanki kostnej” oraz „obecność bardzo nasilonego stanu zapalnego, cechującego się występowaniem znacznej ilości nacieków limfocytarnych”. Taka struktura tkanki „uniemożliwiła wprowadzenie implantu stomatologicznego”. Identyczny obraz otrzymał w 9,52% przypadków, gdzie nie doszło do wytworzenia prawidłowo zbudowanej tkanki kostnej, co daje gorszy wynik niż w moich badaniach. Z kolei Carmangola 2000 [37] opisuje jeden przypadek odgraniczenia materiału Biooss przez torebkę włóknistą. Ciekawego spostrzeżenia dokonał również Girard [59] opisując przypadek pacjenta, u którego w miejscu augmentacji zębodołu po ekstrakcji materiałem HTR zamiast tkanki kostnej wytworzył się ziarniniak olbrzymiokomórkowy.

Prawidłowy makroskopowo obraz tkanki kostnej pozwolił na przystąpienie do zabiegu implantacji u 38 (97,44%) pacjentów należących do grupy badanej, w tym 19 (100%) z grupy A i 19 (95%) z grupy B. Podczas pracy wiertłami zgodnie z normą postępowania obserwowano różny stopień wysycenia struktury kostnej. U niektórych pacjentów kość była twarda, a u niektórych bardziej miękka. Podczas preparacji łoża wiertło trafiało na puste przestrzenie kostne, takie jakie obserwuje się w kości wyrostka zębodołowego w miejscach zagojonego zębodołu. Warunki, jakie powstały po zastosowaniu R.T.R., pozwoliły na zastosowanie szerszych i dłuższych implantów. U 73% pacjentów grupy badanej możliwa była implantacja wszczepów o średnicy 4,0 mm i 4,5 mm. Najkrótszy implant o długości części śródkostnej równy 9 mm został wykorzystany zaledwie u 5,4% pacjentów grupy badanej. Z kolei u 43,2% zaimplantowano wszczepy o długości 12 mm, a 24,3% – 14 mm. Wyniki te świadczą o pozytywnym wpływie tego materiału na zmniejszenie resorpcji wyrostka

zębodołowego. W grupie kontrolnej implantację wszczepów wykonano u 5 (62,5%) pacjentów. Stabilizację pierwotną implantu uzyskano u 97,37% badanych i 100% grupy kontrolnej. U jednej pacjentki z grupy A (2,62% całej grupy badanej) nie uzyskano stabilizacji pierwotnej implantu. Brak stabilizacji spowodowany był z jednej strony błędem w opracowaniu łoża, a z drugiej strony dość miękką klinicznie tkanką kostną. Dodatkowo podczas nawiercania wydobywały się niezresorbowane granule TCP. Na podstawie obserwacji poczynionych podczas wprowadzania wszczepów śródkostnych stwierdziłam, że u pacjentów, u których obecne były granule materiału R.T.R., stabilizacja pierwotna była mniejsza, a w jednym przypadku niemożliwa do osiągnięcia. Dlatego bardzo ważne jest, aby planować implantację wszczepu w momencie, w którym materiał R.T.R. jest już przebudowany w kość. Nieco gorszy wynik otrzymał Szubert [121], który w swoich badaniach uzyskał stabilizację pierwotną u 89,47% pacjentów, u których wszczepy wprowadzał także po 12 miesiącach od augmentacji zębodołu.

Według Trisi i Rao [125] jedną z najbardziej wiarygodnych metod identyfikacji jakości kości jest biopsja tkanki kostnej. Na tej podstawie w kolejnym etapie badań podjęta została ocena mikroskopowa kości pobranej z zębodołów wypełnionych β -TCP. W celu pobrania materiału do badań i jednocześnie wykonania implantacji zastosowano technikę pobrania materiału za pomocą trepanu. Z taką techniką spotkałam się m. in. u Heberera [64] i Brkovic [30]. Klinge [76] określił użycie trepanu podczas przygotowywania łoża jako bezpieczne. W tym kontekście wydaje się być istotnym fakt, że zastosowanie trepanu pozwala jednocześnie na przeprowadzenie poprawnej techniki leczenia implantologicznego, nie wpływając negatywnie na protokół postępowania implantologicznego.

W przeprowadzonych przeze mnie badaniach stwierdzono obecność tkanki kostnej o dużym zróżnicowaniu we wszystkich badanych grupach, co odnajduje potwierdzenie w obrazach histologicznych. U jednej pacjentki z grupy A i jednego pacjenta z grupy B badane preparaty na całej powierzchni zawierały tkankę kostną z masywnym kostnieniem na podłożu tkanki łącznej z szerokimi pasmami tkanki kostnej zbitej. Na pozostałych preparatach obserwowano wysoce zorganizowaną tkankę kostną w różnych ilościach i o różnym stopniu dojrzałości. Błazki kostne o układzie koncentrycznym stworzyły systemy Haversa, co może świadczyć o większej dojrzałości powstającej kości. Obecność osteocytów w jamkach kostnych potwierdza żywotność tkanki kostnej, a ogromna ilość osteoidu w bliskim kontakcie ze zmineralizowaną tkanką kostną wskazuje na aktywny proces tworzenia tej tkanki. Kość beleczkowa

w sąsiedztwie kości blaszkowatej stanowi potwierdzenie utworzenia się kości dojrzałej. Pozostałe przestrzenie wypełniły luźna tkanka łączna i szpik kostny. Zaobserwowana obecność krwinek jest prawdopodobnie wynikiem uszkodzenia naczyń krwionośnych podczas zabiegu. Wyniki badań własnych dotyczące obrazu histologicznego tkanki kostnej powstałej po przebudowaniu się materiału β -TCP potwierdziły wcześniejsze doniesienia z piśmiennictwa [108, 121, 126, 132].

Bodde przeprowadził badania porównawcze β -TCP (ConduitTM, DePuy, England) z dwufazowym HA/TCP=75/25 (Bioseal[®], DePuy, England), aby wyłonić materiał, który zapewni lepsze warunki dla gojenia ubytków kostnych [27]. Po 12 tygodniach odnotował duży stopień resorpcji β -TCP z dużą częścią cząsteczek materiału pomiędzy komórkami tłuszczowymi szpiku kostnego. Stwierdził, że materiał został prawie całkowicie spenetrowany nową kością, pozostając z nią w ścisłym kontakcie bez obecności tkanki włóknistej. Nowoutworzona kość jeszcze nie tak dojrzała, jak ta w pewnej odległości od ubytku. W miejscach, gdzie nie było materiału, nie obserwowano tworzenia kości. Tym samym podkreśla się, że wrastanie kości było możliwe dzięki właściwościom osteokondukcyjnym materiału. Po 26 tygodniach obserwował dalej postępujący proces przebudowy, coraz bardziej dojrzałą kość, trudną do odróżnienia od tkanek gospodarza oraz pozostałości materiału pomiędzy komórkami szpiku kostnego. Z kolei po 12 tygodniach nie stwierdził degradacji HA/TCP, a ubytek kostny w mniejszym stopniu wypełniony był kością niż porównywany na tym etapie β -TCP. Po 26 tygodniach w dalszym ciągu obserwował w większości obecny HA/TCP. Autor powyższych badań skonkludował, że β -TCP jest lepszym materiałem kościozastępczym w porównaniu z materiałem dwufazowym, ze względu na większy i bardziej jednorodny stopień nowo tworzącej się kości.

Obrazy mikroskopowe w badaniach własnych wykazały obecność materiału R.T.R. w trakcie przebudowy w tkankę kostną u 33,3% pacjentów z grupy A oraz 31,6% pacjentów z grupy B. Przebudowujący się materiał występował w różnych kształtach i rozmiarach. W pozostałościach β -TCP zauważono sieć osteoidu lub zmineralizowanej macierzy kostnej bez zawartości komórek. Pozostałe przestrzenie były wypełnione luźną tkanką łączną i szpikiem kostnym. Na żadnym z preparatów u pacjentów z grupy A nie stwierdzono obecności kolagenu egzogenego. W większości przypadków badany β -TCP uległ całkowitej przebudowie w tkankę kostną, a różny stopień zastąpienia materiału tkanką kostną o zróżnicowanym stopniu organizacji na obserwowanych preparatach świadczy o resorbowalności. Tylko u jednej pacjentki z grupy B nie doszło

do wytworzenia tkanki kostnej. Na preparacie widoczne były niezresorbowane granule R.T.R., z rozpoczynającym się na obwodzie procesem tworzenia tkanki kostnej. Przeprowadzona przeze mnie analiza obrazów histologicznych potwierdza przynależność materiału R.T.R. do materiałów resorbowalnych, biodegradowalnych i osteokondukcyjnych, co koresponduje z wynikami innych autorów [56, 78, 96, 97, 139].

W analogicznych badaniach prowadzonych przez Brkovic można upatrywać się bardzo wielu podobieństw w otrzymanych wynikach. Dotyczyły one przede wszystkim zaobserwowanej ogromnej ilości nowo utworzonej kości oraz obecności materiału β -TCP jedynie w formie rozproszonych resztek [30]. Ponadto Brkovic dowiódł w swoich badaniach brak przetrwałego kolagenu w otoczeniu β -TCP, jak również brak tkanki włóknistej oraz nacieku zapalnego, co pokrywa się również z wynikami moich badań. Należy przy tym zaznaczyć, że Brkovic dokonał analizy swoich badań już po 9 miesiącach od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R. w formie walca.

Podobne obrazy histologiczne przedstawił Artzi, który oceniał β -TCP (Cerasorb®, Curasan, Germany) u psów [12]. Po 12 miesiącach stwierdził całkowicie wypełnione ubytki z pozostałościami niezresorbowanego β -TCP w pełni otoczone zregenerowaną tkanką. Po 24 miesiącach β -TCP zostało całkowicie zresorbowane i ubytki w całości zastąpione dobrze zorganizowaną kością. Choć nowo uformowana kość była dojrzała i dobrze zorganizowana, można było ją odróżnić od otoczenia poprzez barwienie i rozmieszczenie tkanek. Zregenerowana kość zawierała kanały Haversa, osteony zgodnie z konfiguracją cząsteczek materiału. Przywołane dane z piśmiennictwa świadczą o bardzo dobrym przebudowywaniu się materiału β -TCP w dojrzałą tkankę kostną o wysokim stopniu zróżnicowania.

Nie wykazano różnic w obrazach histologicznych pomiędzy grupą A, a grupą B. U żadnego z pacjentów grupy B nie stwierdzono obecności włókien kolagenowych wszczepionych w materiale w formie walca, co dowodzi jego resorpcji we wczesnych etapach przebudowywania się materiału R.T.R..

Jedyna znaleziona przeze mnie dotąd publikacja mówi o zastosowaniu 2 postaci β -TCP (Osferion®, Olympus, Japan), tj. granulatu i bloczka [65] i otrzymuje podobne wyniki do obecnie uzyskanych. Hirata wykorzystał je do wypełnienia ubytków kostnych po usunięciu guzów kości udowej. Nie wykonał jednak badań porównawczych. Zaobserwował nowo utworzoną tkankę kostną w porach β -TCP bez wytworzenia tkanki włóknistej pomiędzy augmentowanym materiałem a nową tkanką kostną.

Jakość i ilość kości jest decydująca dla stabilizacji implantu w wyrostku zębodołowym. Te cechy kości mogą być jedynie oceniane metodą histologiczną i histomorfometryczną [119]. Dlatego pobrany fragment kości w trakcie II etapu badań klinicznych poddany został takiej analizie. Materiał do badań był jakościowo poprawny, nie nastęczał żadnych problemów w trakcie interpretacji. Otrzymane wyniki badań histomorfometrycznych potwierdzają wyniki obserwacji preparatów histologicznych.

Czy postać materiału R.T.R. ma wpływ na przebieg gojenia tkanki kostnej? Nieliczne dotychczasowe doniesienia z piśmiennictwa nie wyjaśniają tego jednoznacznie. Próbując znaleźć odpowiedź na to pytanie, wykonano analizę statystyczną zawartości procentowej tkanki kostnej i niezresorbowanego materiału R.T.R.. W badaniach własnych obserwowano utworzenie tkanki kostnej w różnym stopniu. Kostnienie przebiegało niemal identycznie w badanych grupach. Średnia zawartość tkanki kostnej w grupie A wyniosła 70,11%, a w grupie B 70,79%, a różnica między tymi wartościami nie była istotna statystycznie. Potwierdza to fakt, że kostnienie przebiegało niemal identycznie w badanych grupach. W obu grupach proces tworzenia kości był bardziej nasilony u mężczyzn niż u kobiet, co znalazło odzwierciedlenie w osiągniętych wartościach średnich odpowiednio w grupie A 67,75% kobiety : 73,06% mężczyźni oraz w grupie B 68,27% : 74,26%. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic zarówno pomiędzy grupą A i B, jak i pod względem płci. Średnia zawartość tkanki kostnej dla całej grupy badanej wyniosła 70,46%, z kolei dla grupy kontrolnej 82,30%, czyli więcej w zębodołach gojących się na podłożu organizacji skrzepu. Nie stwierdzono ani istotnej statystycznie różnicy ani korelacji pomiędzy wiekiem a zawartością procentową tkanki kostnej w żadnej z badanych grup. Nieco lepszy wynik w grupie kontrolnej może wynikać z niezaburzonego wprowadzeniem materiału kościozastępczego gojenia w pierwszym etapie. Natomiast w przypadku zastosowania R.T.R. mogło dojść do potraktowania go jako ciała obcego, co znajduje odzwierciedlenie w słabszych wynikach analizy histomorfometrycznej. Potwierdzeniem tej tezy są obserwacje Araujo [10], który podczas badania innego materiału kościozastępczego BioOss Collagen zaobserwował, że w pierwszych 2 tygodniach BioOss Collagen wywołuje reakcję jak na ciało obce, choć jest klinicznie nieimmunogeny i nietoksyczny. Świadczy o tym obecność komórek wielojądrzastych w okolicy materiału. Jest to związane z powstaniem procesu zapalnego, który może zakłócać odkładanie tkanki kostnej. To może tłumaczyć opóźnione formowanie kości w początkowym etapie. Po 3 miesiącach

nie stwierdził już obecności tych komórek, a materiał otaczał się nowo tworzącą się tkanką kostną.

Ciekawego spostrzeżenia dokonał Jensen [71]. Wykazał, że początkowo przeszczep autogeny regeneruje się szybciej i osiąga większą dojrzałość kości. Podaje on, że w 2 tygodniu zawartość tkanki kostnej dla przeszczepu autogenego wyniosła 17,7%, a dla β -TCP tylko 6,3%. Początkową przewagę na korzyść przeszczepu autogenego tłumaczy obecnością w nich komórek osteogennych i substancji osteoindukcyjnych. Z kolei już po 8 tygodniach od wypełnienia ubytków stwierdził największą zawartość nowo uformowanej tkanki kostnej w przypadku β -TCP (57%), a nieco mniejszą dla przeszczepu autogenego (55%). Wykazały to również wyniki prezentowane w pracy badawczej Busera [32], który oceniał kilka materiałów kościozastępczych przez 24 tygodnie. W 4 tygodniu najwięcej tkanki kostnej odnotowano w obrębie przeszczepu autogenego (39,1%), podczas gdy dla β -TCP zawartość wynosiła 23,3%. W tym samym czasie doszło do wytworzenia 33,85% tkanki kostnej w ubytku gojącym się na podłożu skrzepu. W 12 tygodniu zawartość tkanki kostnej w obrębie przeszczepu autogenego wzrosła do 59%, a w obrębie β -TCP do 64,2%. Ciekawie przedstawiają się również wyniki w 24 tygodniu, kiedy w obrębie wszystkich badanych materiałów w/w autorzy odnotowują nieznaczny spadek zawartości procentowej tkanki kostnej, z wyjątkiem β -TCP, w którym następuje dalszy wzrost do 69,7%. Obaj autorzy zwracają uwagę, że spośród wszystkich badanych materiałów, tylko w przypadku β -TCP odnotowywano ciągły przyrost tkanki kostnej przez cały okres prowadzonych obserwacji. Lepsze wyniki w początkowym okresie badań dla przeszczepu autogenego i ubytku gojącego się na podłożu organizacji skrzepu autorzy tłumaczą ich właściwościami osteopromocyjnymi (uwalnianiem m.in. białek morfogenetycznych kości, czynników wzrostu). Na tej drodze dochodzi bowiem do stymulacji osteoblastów do tworzenia kości w początkowych etapach wgajania przeszczepu. Szczyt aktywności osteoblastów zachodzi między 4 a 6 tygodniem gojenia. Dodatkowo sugerują, że badane materiały kościozastępcze mogą utrudniać tworzenie kości w początkowej fazie gojenia. Mimo to w obrębie TCP zachodzi dalsza resorpcja i tworzenie tkanki kostnej, co dowodzi jego wysokiej osteokondukcyjności i resorbowalności. Doniesienia te są zgodne z wcześniej przedstawionymi przypuszczeniami własnymi.

Podobne badania przeprowadził w 2004 roku Artzi [212], który przez 2 lata obserwował wpływ m. in. β -TCP na regenerację kości i porównywał wyniki z ubytkiem kostnym nie wypełnionym materiałem kościozastępczym. Z otrzymanych wyników można

stwierdzić, że w pierwszym okresie (do 3 miesięcy) zawartość tkanki kostnej była wyższa w zębodołach gojących się na podłożu organizacji skrzepu. Już od 6 miesiąca wynik zmienia się na korzyść β -TCP i taka przewaga utrzymuje się do końca badań. Przy porównaniu wyników otrzymanych w 12 miesiącu przez Artzi oraz w badaniach własnych można zauważyć zbliżone zawartości tkanki kostnej (odpowiednio 79% i 70,46%) po zastosowaniu β -TCP. Rozbieżnością charakteryzowały się wyniki w przypadku ubytków kostnych niewypełnionych materiałem kośćcozastępczym – tutaj wynosiły one odpowiednio 61,2% i 82,3%. Szubert także prowadził histomorfometryczną ocenę tkanki kostnej po zastosowaniu materiału stanowiącego mieszaninę α - i β -TCP. Po tym samym okresie 12 miesięcy otrzymał odmienne do moich wartości. W grupie badanej odsetek tkanki kostnej wyniósł średnio 67%, a w grupie kontrolnej gojącej się przez organizację skrzepu 56%, tj. mniej niż w zaaugmentowanych zębodołach. Analiza porównawcza wartości tych średnich w obu badanych grupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic, tak samo jak w przeprowadzonych przeze mnie badaniach. Szubert, identycznie jak Artzi, odnotował gorsze wyniki w grupie ubytków gojących się bez materiału kośćcozastępczego, podkreślając tym samym korzystny wpływ β -TCP na odbudowę tkanki kostnej. Z kolei Trisi [126] po 6 miesiącach od augmentacji defektów kostnych w zuchwie nie wykazał różnic w gojeniu pomiędzy grupą badaną (β -TCP) a grupą kontrolną. Na tej podstawie stwierdził, że β -TCP ani nie przyspiesza ani nie zakłóca procesu gojenia kości. Porównując te doniesienia z wynikami badań własnych zauważyłam pewną odmienną. Jak dotąd nie znalazłam w literaturze potwierdzenia wyższości gojenia się zębodołu na podłożu organizacji skrzepu nad gojeniem się zębodołu po zastosowaniu β -TCP. Jednocześnie najświeższe opinie klinicystów potwierdzają moje obserwacje. Jednak wymaga to dalszych badań. Z jednej strony lepszy wynik w grupie kontrolnej nie został potwierdzony tak liczną grupą pacjentów, jak w grupie badanej, co także mogło mieć wpływ na interpretację otrzymanych wyników.

Wśród badaczy ciągle aktualna jest dyskusja na temat, jaki wpływ na odbudowę ubytku kostnego ma łączenie TCP z HA. Bodde i wsp. [27] przeprowadził analizę porównawczą β -TCP z HA/TCP (w stosunku 75/25). Zauważył w swoich badaniach, że β -TCP po 12 tygodniach zostało zastąpione tkanką kostną w 44%, a po 26 tygodniach w 46%. Z kolei HA/TCP odpowiednio w 34% i w 37%. β -TCP wykazywał równomierne formowanie kości w całym ubytku na każdym etapie obserwacji, podczas

gdy HA/TCP odbudowywał kość nierównomiernie, głównie na obrzeżach defektu. To nierównomierne odkładanie kości Bodde i wsp. tłumaczą właściwościami biomechanicznymi kości. Interesującym wydaje się fakt, że proces przebudowy kości zależy od strukturalnego wzoru naprężeń i od obciążenia mechanicznego. Powstanie ubytku kostnego zakłóca normalny wzór naprężeń. Mechanizm naprawczy rozpoczyna tworzenie tkanki przyrannej. To w końcu skutkuje całkowitym wygojeniem i odtworzeniem oryginalnego wzoru naprężeń. Badacze podkreślają, iż po aplikacji materiału syntetycznego od początku zostaje zapewniona ciągłość wzoru naprężeń, która wywiera korzystny wpływ na przebudowę wrastającej kości. Stąd autorzy tej pracy bardziej zalecają użycie β -TCP, który ulega znacznie większej biodegradacji z jednorodnym zrastaniem większej ilości kości.

Interesujące wyniki w badaniu własnym zaobserwowano u 4 pacjentów, u których doszło do nieznacznego rozejścia się szwów. Zębodoły były wypełnione prawidłową kością o zawartości procentowej (67,51%, 70,38%, 62,31%, 87,14%) porównywalnej z pacjentami, których gojenie przebiegało bez powikłań. Warto tutaj przytoczyć wyniki dotyczące zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy u tych pacjentów. U trzech z nich nie stwierdzono obecności niezresorbowanego R.T.R., a u jednego wynosiła ona zaledwie 4,34%. U pacjentki, u której wystąpiło powikłanie zapalne w postaci ropnia policzka, zawartość procentowa tkanki kostnej wynosiła 83%. Jak widać szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia u wszystkich w/w pacjentów nie wpłynęło niekorzystnie na odbudowę podłoża kostnego. Tylko w jednym przypadku pacjenta z grupy A ropne zapalenie brzeżnej części zębodołu, które pojawiło się po I etapie badań klinicznych, pomimo leczenia zachowawczego rany i antybiotykoterapii, stało się najbardziej prawdopodobną przyczyną zaniku brzeżnego kości wyrostka zębodołowego. Nie można wykluczyć również, że przyczyną tak znacznego wypełnienia się tkanką kostną zębodołów było gojenie per secundam lub nawet może per primam jako następstwo utraty wszczepionego materiału.

W badaniach własnych u 67,56% pacjentów stwierdzono, że materiał R.T.R. został całkowicie zresorbowany i podstawiony tkanką kostną po 12 miesiącach. R.T.R. w trakcie przebudowy w tkankę kostną, czyli częściowo zresorbowany odnotowano u 33,33% pacjentów z grupy A ze średnią wartością 7,37% i u 31,58% z grupy B ze średnią 9,88%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zawartości procentowej niezresorbowanego do końca R.T.R. pomiędzy żadną z badanych grup. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały zatem, że wraz z resorpcją materiału R.T.R. następuje

odkładanie kości. β -TCP prezentuje wyraźną resorpcję przez cały okres trwania obserwacji, co potwierdzają również liczne doniesienia naukowe [12, 32, 126, 130]. Odnosząc te dane do innych badań można zauważyć wysokie podobieństwo w zakresie stopnia resorpcji β -TCP po 12 miesiącach u Artzi (8,2%) a wynikami własnymi (7,37%). Dodatkowo badania Artzi po 24 miesiącach nie wykazały obecności β -TCP, co potwierdza jego całkowitą resorbowalność [12].

Moje wyniki są zbliżone w dużej mierze do obserwacji innych autorów, według których β -TCP ulega całkowitej resorpcji po 12-24 miesiącach [12, 13, 65, 131]. Fakt, że w różnym czasie stopień resorpcji jest różny, świadczy o tym, że czas nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na ten proces. Takie czynniki jak rozmiar ubytku kostnego, jakość i objętość wszczepionego materiału, a także wiek pacjenta oraz sposób przeprowadzenia zabiegu powinny być brane pod uwagę [56]. Z kolei Szubert [121] na swoich preparatach ani razu nie zaobserwował obecności niezresorbowanego materiału TCP. Mogło się tak stać, ponieważ materiałem do badań histologicznych były wióry kostne, z których granulaty mógł się wypłukać podczas pobierania materiału. W moich badaniach wykorzystano fragment kości pobrany trepanem kostnym o pełnym przekroju obserwowanych tkanek. Rozmiar badanych próbek generalnie ma wpływ na ocenę ilościową porównawczą różnych materiałów, jeśli próbki nie są jednorodne. Im większa powierzchnia przekroju, tym bardziej reprezentatywny pomiar. Dlatego w moich badaniach próbki były jednakowe we wszystkich badanych grupach.

Największą zawartość procentową R.T.R. w trakcie przebudowy (57,83%) odnotowano w przypadku pacjentki z grupy A. Z kolei zawartość tkanki kostnej osiągnęła u tej pacjentki najniższą wartość (0,55%). Podobnie kształtowały się wyniki u jednego badanego z grupy B, u którego średnia zawartość R.T.R. wynosiła 88,42%, a tkanki kostnej 7,24%. W obu przypadkach klinicznie kość podczas preparowania była bardzo miękka i wydostawały się niezresorbowane granule TCP. Taki stan tkanek i dodatkowo błąd techniczny podczas przygotowywania łoża stał się przyczyną braku stabilizacji implantu u wyżej opisanej pacjentki z grupy A. Analizując te dane, można stwierdzić, że niski stopień przebudowy materiału β -TCP może stać się przyczyną niepowodzenia zabiegu implantacji wszczepu stomatologicznego. Jednocześnie należy podkreślić, że do takiej sytuacji doszło tylko w jednym przypadku.

Warto jeszcze raz przytoczyć wyniki pracy badawczej Bodde i wsp. [27], w której po 26 tygodniach od augmentacji odnotowali resorpcję β -TCP w 64%, a HA/TCP pozostało niezmiennione. Autorzy podkreślają, że zbyt wolna resorpcja sprzyja przetrwaniu

materiału jako ciało obce. Potwierdza to wielu autorów, zwracając uwagę na fakt, że biodegradacja materiałów kośćcozastępczych jest bardzo istotnym czynnikiem w procesie substytucji kości [26, 119, 137]. Przedstawiane są opinie, iż idealnie jest, gdy tempo resorpcji materiału kośćcozastępczego podobne jest do tempa formowania kości [26, 29]. W pracy badawczej Trisi [126] znaleźć można dane wskazujące na fakt, że materiały długoresorbujące się utrudniają adaptację struktury beczkowej nowej kości do obciążeń, stając się tym samym potencjalnymi „słabymi punktami”. Z drugiej strony wg autora materiał musi pozostać w ubytku wystarczająco długo, aby być rusztowaniem utrzymującym przestrzeń tak długo, jak długo formowana jest nowa kość i aby utrzymać elementy bioaktywne w miejscu implantacji, umożliwiając tym samym regenerację kości. Trisi potwierdza takie właściwości β -TCP po zastosowaniu go do ubytków kostnych w żuchwie. Z kolei istnieje przekonanie, iż zbyt szybkie tempo resorpcji, charakteryzujące np. siarczan wapnia, upośledza stabilność miejsca podczas procesu gojenia [117] i może zakłócać proces przebudowy kości [126]. Interesujące wydają się również publikacje sugerujące, że jeżeli skład ceramiki równoważy aktywność osteoklastów i osteoblastów, to ceramika może brać udział w procesie fizjologicznej przebudowy kości [26].

Z kolei Artzi i wsp w 2005 roku [13] przeprowadzili badania porównawcze materiałów Cerasorb® (β -TCP) z Bio-Oss® (Geistlich Biomaterials) w połączeniu z kością autogenną, wykorzystując je w zabiegach podniesienia zatoki szczękowej. Artzi skonstruował, że kluczem do sukcesu wgojenia materiału wszczepowego jest jego rewaskularyzacja. Najlepszą rewaskularyzację przypisuje się przeszczepom autogennym, jednak autor zwraca uwagę, iż ich szybka resorpcja nie najlepiej sprawdza się długofalowo, dlatego sugeruje, aby łączyć przeszczepy autogenne z materiałem o długoutrzymującym się efekcie osteokondukcyjnym, takim jak Bio-Oss czy β -TCP .

Wśród badaczy ciągle aktualna jest dyskusja na temat łączenia β -TCP z innymi materiałami. W celu wzmocnienia i przyspieszenia gojenia się ran niektórzy badacze zastosowali kolagen typu I, który jest efektywnym stymulatorem osteogenezy. Dzieje się tak dzięki wspieraniu różnicowania i proliferacji osteoblastów. Udowodniono, że ubytki kostne wypełnione kolagenem goją się lepiej niż te nie wypełnione kolagenem [61]. Zou i wsp. [140] w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach potwierdzili korzystny wpływ połączenia β -TCP z kolagenem na proces gojenia. Wykazali ponadto, że materiał ten cechuje się dobrą wytrzymałością mechaniczną oraz łatwością w dopasowaniu do ubytków. Właściwa trójwymiarowa struktura porowata złożona

z granul β -TCP i gąbki kolagenowej daje odpowiednią organizację przestrzenną dla komórek osteogennych i inwazji naczyń krwionośnych. Przez wielu autorów [85, 98, 140, 141] połączenie kolagenu z fosforanem wapnia zostało uznane za jedno z lepszych rozwiązań ze względu na pozytywny wpływ kolagenu na gojenie kości. Uważają, że efekt ten wzmacnia dobre połączenie kolagenu z komórkami oraz jego dobrą biodegradacją, przy jednoczesnej dobrej biokompatybilności i osteokondukcji β -TCP. Wojtowicz [133] z powodzeniem wykorzystał R.T.R. walec do ubytków poekstrakcyjnych, uzupełnienia ubytków tkanki kostnej wokół bocznych powierzchni platformy implantu oraz do podnoszenia dna zatoki szczękowej. Zwraca uwagę na łatwość w użyciu klinicznym i brak potrzeby szycia ran. Brkovic zastosował ten sam materiał w formie walca do zębodołów po ekstrakcji zęba. Po 9 miesiącach stwierdził wypełnienie ubytków tkanką kostną w 62,6%, otrzymując wynik bliski mojemu (70,11%). Mimo, że odnotował wyższy odsetek niezresorbowanego R.T.R. (16,3%), stwierdził, że nie zakłóca on umieszczania implantów. Co więcej podkreślił, że implanty miały dobrą stabilizację pierwotną w nowo uformowanej kości. To polepsza zdolności biologiczne, zwiększając wytrzymałość na siły obciążające implanty umieszczone w tym miejscu [30]. W mojej pracy u wszystkich osób (100%), tj. 94,6% pacjentów z grupy badanej oraz 60% z kontrolnej, które zgłosiły się do zaopatrzenia protetycznego implantu, stwierdzono osteointegrację. Podczas dwuletniej obserwacji wprowadzonych wszczepów nie odnotowano żadnych powikłań. Implanty są stabilne i otoczone zdrową tkanką kostną. Takie same wyniki (100% powodzenia) otrzymał Wiltfang [132] po rocznej obserwacji od zastosowania β -TCP + PRP do podniesienia dna zatoki. Wartości te są zbliżone do badań prowadzonych przez Fugazzotto [53] i Simion [113], którzy po umieszczeniu implantów we wcześniej zaaugmentowanej kości DFDBA otrzymali powodzenie powyżej 97%.

Zgodnie z danymi prezentowanymi w piśmiennictwie β -TCP sam w sobie nie ma właściwości osteogennych. Stąd prowadzone są liczne badania, w których łączy się ten materiał z komórkami osteoprogenitorowymi otrzymywanymi ze szpiku [136], z osoczem bogato płytkowym [132] czy białkami morfogenetycznymi kości [73]. Korzystny wpływ takich połączeń jest jeszcze słabo udokumentowany, mimo to są obiecującą alternatywą dla przeszczepów autogennych.

Badania potwierdzają że czysty β -TCP jest przydatny w augmentacji zębodołu po ekstrakcji zęba. Jest bioaktywny, nietoksyczny, nie przenoszący chorób ani

odpowiedzi immunologicznej. Wszczepiony do ubytku kostnego wykazał dobre wbudowanie w tkankę gospodarza i tworzenie nowej kości. [65].

Reasumując, przeprowadzone przeze mnie badania potwierdzają obserwacje innych autorów na temat korzystnego wpływu materiałów kośćcozastępczych na odbudowę podłoża kostnego po ekstrakcji zęba przed planowanym zabiegiem implantacji wszczepu stomatologicznego. Odzwierciedleniem tego był 100% odsetek powodzeń implantacji. Wykorzystany w badaniach materiał R.T.R. zarówno w postaci granulatu, jak i walca, okazał się materiałem biokompatybilnym, osteokondukcyjnym i resorbującym się w czasie odpowiednim do zastępowania go nowo tworzącą się kością. Mimo, że stopień wysycenia tkanką kostną był nieco dłuższy niż w grupie gojącej się bez zastosowania materiału kośćcozastępczego, dowiedziono jego korzystny wpływ na utrzymanie wymiarów wyrostka. Ta właściwość pozwala na umieszczenie w nim często dłuższych i szerszych implantów zębowych. W przypadku gdy na podstawie badania radiologicznego wysokość wyrostka przed ekstrakcją przyjmuje wartości graniczne w stosunku do najkrótszego planowanego wszczepu, zastosowanie tego materiału może okazać się niewystarczające dla utrzymania wymaganych parametrów umożliwiających wprowadzenie implantu. Należy zatem rozważyć, czy stosować badany materiał w każdym przypadku, czy nie ograniczyć się tylko do określonych przypadków, gdy zastosowanie materiału daje większą szansę na leczenie implantologiczne.

VI. WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

1. Zastosowany w badaniach materiał R.T.R. zarówno w formie granulatu, jak i walca nie wpływa w zasadniczy sposób na przebieg procesu gojenia tkanek miękkich, a postać walca pozwala na sprawniejsze przeprowadzenie procedury augmentacji kości.
2. Wypełnianie zębodołów materiałem R.T.R. spowalnia tempo procesu resorpcji wyrostka zębodołowego.
3. Obserwowany w okresie roku od implantacji różny stopień mineralizacji kości oraz zaawansowania procesu resorpcji materiału R.T.R. bez względu na jego postać świadczy o przedłużonym czasie gojenia kości.
4. Powstała w miejscu wprowadzonego materiału R.T.R. kość zapewnia dobrą stabilizację pierwotną i ostateczną wszczepów stomatologicznych.
5. W sytuacjach, gdy ilość materiału kostnego jest wystarczająco duża, nawet po uwzględnieniu procesu resorpcji kości i dodatkowo biorąc pod uwagę, że gojenie bez materiału R.T.R. jest nieco krótsze – należy odstąpić od przedimplantacyjnego zastosowania materiału R.T.R..

VII. STRESZCZENIE

Istnieje wiele przypadków klinicznych, w których pomimo ogromnego rozwoju stomatologii, jedyną skuteczną metodą leczenia jest usunięcie zęba. Najlepszym sposobem zastąpienia utraconego zęba jest zastosowanie implantu stomatologicznego. Sukces zabiegu implantacji wymaga jednak określonych warunków w postaci odpowiedniej wysokości i szerokości wyrostka zębodołowego. Utrata zęba prowadzi do zainicjowania szeregu procesów, w wyniku których dochodzi do postępującego w czasie zaniku kości wyrostka zębodołowego. Jednym ze sposobów ograniczenia procesu resorpcji wyrostka zębodołowego augmentacja zębodołu po ekstrakcji zęba. W tym celu wykorzystuje się materiały kośćozastępcze pochodzenia autogenego, allogennego, heterogenego oraz materiały alloplastyczne.

W obecnych badaniach podjęłam próbę oceny przydatności dwóch postaci materiału R.T.R. firmy Septodont do augmentacji zębodołów po ekstrakcji zęba w celu zapewnienia odpowiednich warunków do implantacji wszczepów stomatologicznych. Jest to materiał syntetyczny będący czystym fazowo β -TCP występującym w dwóch postaciach: jako granulaty i w formie walca. Pierwsza postać to granulaty β -TCP o rozmiarach 500 μ m-1mm. Druga postać uformowana w kształt walca składa się z w/w granulaty dodatkowo pokrytych włóknami kolagenowymi pochodzenia zwierzęcego. Badaniem objęto 58 zdrowych pacjentów obojga płci w wieku od 21 do 57 lat, u których istniały bezwzględne wskazania do ekstrakcji zęba. Po usunięciu zęba do zębodołu wprowadzano materiał R.T.R.. Po okresie 12 miesięcy w miejsce augmentacji wprowadzano implant Osteoplast Hex. Podczas opracowywania łoża pod wszczep pobrano materiał kostny do badań histologicznych i histomorfometrycznych. W grupie kontrolnej przeprowadzono takie same badania, pomijając jedynie augmentację materiałem kośćozastępczym i pozostawiając zębodoł do gojenia na podłożu organizacji skrzepu.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że materiał R.T.R. posiada właściwości osteokondukcyjne. Forma materiału (granulaty czy walec) nie wpływa w zasadniczy sposób na przebieg procesu gojenia tkanek miękkich. Postać walca pozwala jedynie na sprawniejsze przeprowadzenie procedury augmentacji kości. Wypełnienie zębodołów materiałem R.T.R. spowalnia tempo procesu resorpcji wyrostka zębodołowego. Obserwowany w okresie roku od implantacji różny stopień mineralizacji kości oraz zaawansowania procesu resorpcji materiału R.T.R. bez względu

na jego postać świadczy o przedłużonym czasie gojenia kości. Mimo to kość powstała w miejscu wprowadzonego materiału R.T.R. zapewnia dobrą stabilizację pierwotną i ostateczną wszczepów stomatologicznych. Natomiast w sytuacjach, gdy ilość materiału kostnego jest wystarczająco duża należy odstąpić od przedimplantacyjnego zastosowania materiału R.T.R..

VIII. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

There are many clinical cases in which, in spite of great advances of dentistry, the only successful treatment is tooth extraction. The best way to replace a lost tooth is a dental implant. Nevertheless, a successful implanting procedure requires specific conditions such as an adequate width and height of the alveolar bone. Tooth extraction initiates a sequence of processes that result in progressing resorption of the alveolar bone. One of the methods to slow down the alveolar bone resorption is augmentation of a tooth socket after tooth removal. In this case autogenic, allogenic, heterogenic and alloplastic bone substitute materials are used.

In the present study, I tried to evaluate the usefulness of two forms of the R.T.R. material from Septodont in augmentation of post-extraction tooth sockets to provide proper conditions for dental implantation. R.T.R. is a pure-phase β -TCP synthetic material, which is available as granules and as a cone. The former presents β -TCP granules 500 μ m-1mm in size. The latter –presented as cones – consists of the above mentioned granules covered with a matrix of animal collagen fibres. The study was performed on 58 healthy patients of both sexes ranging from 21 to 57 years, with absolute indications for tooth removal. The R.T.R. material was applied to the tooth sockets directly after tooth removal. After 12 months, Osteoplant Hex implant was placed in the augmentation area. During preparation of the bony bed for implantation, bone material was collected for histological and histomorphometrical analyses. The same examination was done in the control group, without bone augmentation, leaving the tooth socket for healing with a blood clot.

The research showed the R.T.R. material has osteoconductive properties. The choice of its form (granules or cones) does not fundamentally affect the soft tissue healing process. Cones allow a more efficient augmentation procedure. Augmentation

of a tooth socket with the R.T.R. material reduces the rate of alveolar bone resorption. One year post-operatively different levels of bone mineralization and R.T.R. resorption were observed, regardless of its form used, what demonstrate prolonged bone healing. Nevertheless, the bone formed in the R.T.R. augmented area provides good primary and final stability of implants. However, in the cases where the amount of bone is sufficiently high it is suggested to refrain from the application of R.T.R. material before implantation.

IX. SPIS PIŚMIENICTWA

1. Aghaloo T.L., Moy P.K.: Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007, 22 (suppl.): 49-70.
2. Ahn J.J., Shin H.I.: Bone tissue formation in extraction sockets from sites with advanced periodontal disease: a histomorphometric study in humans. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2008, 23: 1133-1138.
3. Albert A., Leemrijse T., Druetz V., Delloye C., Cornu O.: Are bone autografts still necessary in 2006? A three-year retrospective study of bone grafting. *Acta Orthoped Belg* 2006, 72: 734-740.
4. Allegrini S., Koenig B., Allegrini M., Yoshimoto m., Gedrange T., Fanghaenel., Lipski M.: Alveolar ridge sockets preservation with bone grafting – review. *Ann Acad Med Stetin* 2008, 54, 1: 70-81.
5. Amler M.H., Johnson P.L., Salman I.: Histological and histochemical investigation on human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Ass* 1960, 61: 46-58.
6. Amler M.H.: The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1969, 27: 309-318.
7. Araujo M.G., Sonohara M., Hayacibara R., Cardaropoli G., Lindhe J.: Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in dog. *J Clin Periodontol* 2003, 29: 1122-1131.
8. Araujo M., Lindhe J.: Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in dog. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 212-218.
9. Araujo M.G., Wennström J.L., Lindhe J.: Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin Oral Impl Res* 2006, 17: 606-614.
10. Araujo M., Linder E., Lindhe J.: Effect of a xenograft on early bone formation in extraction sockets: an experimental study in dog. *Clin Oral Impl Res* 2009, 20: 1-6.
11. Artzi Z., Tal H., Dayan D.: Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: Histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol* 2000, 71: 1015-1023.

12. Artzi Z., Weinreb M., Givol N., Rohrer M.D., Nemkovsky C.E., Prasad H.S., Tal H.: Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004, 19: 357-368.
13. Artzi Z., Kozlovsky A., Nemkovsky C.E., Weinreb M.: The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 193-199.
14. Artzi Z., Weinreb M., Carmeli G., Lev-Dor R., Nemkovsky C.E.: Histomorphometric assessment of bone formation in sinus augmentation utilizing a combination of autogenous and hydroksyapatite/biphasic tricalcium phosphate graft materials: at 6 and 9 months in humans. *Clin Oral Impl Res* 2008, 19: 686-692.
15. Atwood D.A.: Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. *J Prosth Dent* 2001, 86(2):119-125.
16. Bagiński S.: Technika histologiczna. PZWL, Warszawa 1951: 95-97.
17. Barone A., Covani U.: Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65: 2039-2046.
18. Barone A., Varanini P., Orlando B., Tonelli P., Covani U.: Deep-Frozen allogenic onlay bone grafts for reconstruction of atrophic maxillary alveolar ridges: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67: 1300-1306.
19. Bartee B.K.: Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 2: membrane – assisted surgical technique. *J Oral Impl* 2001, XXVII (4): 194-197.
20. Baslé M., Chappard D., Grizon F., Filmon R., Dalecrin J., Daculsi G., Rebel A.: Osteoclastic resorption of Ca-P biomaterials implanted in rabbit tibia. *Calcif Tissue Int* 1993, 53: 348-356.
21. Bauer T.W., Muschler G.F.: Bone graft materials. *Clin Orthop Relat Reserch* 2000, 371: 10-27.
22. Becker W., Becker E.B., Caffesse R.: A comparison of demineralized freeze-dried bone formation in human extraction sockets. *J Periodontol* 1994, 65(12): 1128-1133.

23. Becker W., Becker E.B.: Replacement of maxillary and mandibular molars with single endosseous implant restorations: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 1995, 74: 51-55.
24. Benahmed M., Bouler J.M., Hymann D., Gan O., Daculsi G.: Biodegradation of synthetic biphasic calcium phosphate by human monocytes in vitro: a morphological study. *Biomaterials* 1996, 17: 2173-2178.
25. Bhola M., Neely A., Kolhatkar S.: Immediate Implant placement: clinical decisions, advantages and disadvantages. *J Prosthodont* 2008, 17: 576-581.
26. Blockhuis T.J., Termaat M.D., den Boer F.C., Patka P., Bakker F.C., Haarman H.J.: Properties of calcium phosphate ceramics in relation to their in vivo behavior. *J of Trauma* 2000, 48(1): 179-186.
27. Bodde E.W.H., Joop G.C.W., Kowalski R.S.Z., Jensen J.A.: Bone regeneration of porous β -tricalcium phosphate (Conduit TCP) and biphasic calcium phosphate ceramic (Biosel) in trabecular defect in sheep. *J Biomed Mater Res* 2007, 82A: 711-722.
28. Bodic F., Hamel I., Lerouxel E., Basle M.F., Chappard D.: Bone loss and teeth. *J Bone Spine* 2005, 72: 215-221.
29. Bohner M.: Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000, 31 (4): S-D 37-47.
30. Brkovic B., Prasad H., Konandreas G., Milan R., Antunovic D., Sandor G., Rohrer M.: Simple preservation of a maxillary extraction socket using β -tricalcium phosphate with type I collagen: preliminary clinical and histomorphometric observations. *JDCA* 2008, 74, 6: 523-528.
31. Burck H.C.: *Technika histologiczna*, PZWL Warszawa 1975: 139-144.
32. Buser D., Hoffmann B., Bernard J.P., Mettler D., Schenk R.K.: Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. *Clin Oral Impl Res* 1998; 9: 137-150.
33. Camargo P.M., Lekovic V., Weinlaender M., Klokkevold P.R., Kenney E.B., Dimitrievic B., Nedic M., Jancovic S., Orsini M.: Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000, 90: 581-6.
34. Cardaropoli G., Araujo M., Lindhe J.: Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. *J Clin Periodontol* 2003, 30: 809-818.

35. Cardaropoli G., Araujo M., Hayacibara R., Sukekava F., Lindhe J.: Healing of extraction sockets and surgically produced – augmented and non-augmented – defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 435-440.
36. Cardoso A.K., Barbosa A., Miguel F.B., Marcantorio E., Farina M., Soaves G.D., Rose F.P.: Histomorphometric analysis of bioactive glass implants in critical defects in rat calvaria. *Cell Tiss organs* 2006, 184(3-4): 128-37.
37. Carmagnola D., Berlundh T., Araujo M., Albrektsson T., Lindhe J.: Bone healing around implants placed in a jaw defect augmented with Bio-Oss®. *J Clin Periodontol* 2000, 27: 799-805.
38. Carmagnola D., Berlundh T., Lindhe J.: The effect of a fibrin glue on the integration of Bio-Oss® with bone tissue. An experimental study in Labrador dogs. *J Clin Periodontol* 2002, 29: 377-383.
39. Carmagnola D., Adriaens P., Berlundh T.: Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Impl Res* 2003, 14: 137-143.
40. Chapman M.W., Bucholz R., Cornell C.: Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. *J Bone Joint Surg* 1997, 79A(4): 495-502.
41. Chazano M., Tanaka T., Kitasato S., Kikuchi T., Marumo K.: Electron microscopic study on bone formation and bioresorption after implantation of β -tricalcium phosphate in rabbit models. *J Orthop Sci* 2008, 13: 550-555.
42. Chen S.T., Darby I.B., Adams G.G., Reynolds E.C.: A prospective clinical study of bone augmentation techniques at immediate implants. *Clin Oral Impl Res* 2005, 16: 176-184.
43. Clayman L.: Implant reconstruction of the bone-grafted maxilla: review of the literature and presentation of 8 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2006, 64: 674-682.
44. Cordaro L., Bosshardt D.D., Palattella P., Rao W., Serino G., Chiapasco M.: Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann® Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenterclinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2008, 19: 796-803.
45. Covani U., Ricci M., Bozzolo G., Mangano F., Zini A., Barone A.: Analysis of the patter of the alveolar ridge remodeling following single tooth extraction. *Clin Oral Impl Res* 2011, 22: 820-825.

46. Derby I., Chen S., De Poi R.: Ridge preservation: what is it and when should it be considered. *Australian Dent J* 2008,53: 11-21.
47. Dodds R.A., Connor J.R., James I.E., Rykaczewski E.L., Appelbaum E., Dul E., Gowen M.: Human osteoclasts, not osteoblasts, deposit osteopontin onto resorption surfaces: an in vitro and ex vivo study of remodeling bone. *J Bone Miner Res* 1995, 10(11): 1666-80.
48. Eggl P.S., Moller W., Schenk K.: Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Rel Res* 1988, 232: 127-138.
49. Fickl S., Zuhr O., Wachtel H., Stappert C.F.J., Stein J.M., Hurzeler M.B.: Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol* 2008, 35: 906-913.
50. Finkemeier C.G.: Bone-grafting and bone-graft substitutes, *J Bone Joint Surg* 2002, 84: 454-464.
51. Froum S., Cho S.C., Rosenberg E., Rohrer M., Tarnow D.: Histological comparison of healing extraction sockets implanted with inactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol* 2002, 73: 94-102.
52. Froum S.J., Cho S.C., Elian N., Tarnow D.P.: Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodont Rest Dent* 2008, 28: 273-281.
53. Fugazzotto P.A.: Treatment options following single-rooted tooth removal: a literature review and proposed hierarchy of treatment selection. *J Periodontol* 2005, 76: 821-831.
54. Fujita R., Yokoyama A., Nodasaka Y., Kohgo T, Kawasaki T.: Ultrastructure of ceramic-bone interface using hydroksyapatite and β -tricalcium phosphate in bone. *Tissue Cell* 2003, 35: 427-440.
55. Gaasbeek R.D.A., Toonen H.G., van Heerwaarden R.J., Buma P.: Mechanism of bone incorporation of β -TCP bone substitute in open wedge tibial osteotomy in patients. *Biomaterials* 2005, 26: 6713-6719.
56. Galois L., Mainard D., Dalagoutte J.P.: Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *Int Orthop (SICOT)* 2002, 26: 109-115.

57. Gao T.J, Tuominen T.K., Lindholm S., Kommonen B., Lindholm T.C.: Morphological and biomechanical difference in healing in segmental tibial defects implanted with Biocoral® or tricalcium phosphate cylinders. *Biomaterials* 1997, 18: 219-223.
58. Giannoudis P.V., Dinopoulos H., Tsiridis E.: Bone substitutes: an update. *Injury* 2005, 36S: S20-S27.
59. Girard B., Baker G., Mock D.: Foreign body granuloma following placement of hard tissue replacement material: a case report. *J Periodontol* 2000, 71: 517-520.
60. Groeneveld E.H.J., van den Bergh J.P.A., Holzmann P., ten Bruggenkate C.M., Tuinzing D.B., Burger E.H.: Mineralization processes in demineralized bone matrix grafts in human maxillary sinus floor elevations. *J Biomed Mater Res* 1999, 48: 393- 402.
61. Gungormus M.: The effect on osteogenesis of type I collagen applied to experimental bone defects. *Dent Traumatol* 2004, 20: 334-337.
62. Hallman M., Thor A.: Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontology* 2000, 2008, 47:172-192.
63. Hardy Ph., Kania R., Verliac S., Lortat-Jacob A., Benoit J.: Infection following the use of porous hydroksyapatite ceramic as a bone defect filler in articular fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 1997, 7: 63-67.
64. Heberer S., Al-Chawaf B., Hildebrand D., Nelson J.J., Nelson K.: Histomorphometric analysis of extraction sockets augmented with Bio-Oss Collagen after a 6-week healing period: a prospective study. *Clin Oral Impl Res* 2008, 19: 1219-1225.
65. Hirata M., Murata H., Takeshiraa H., Sakabe T., Tsuji Y., Kubo T.: Use of purified beta-tricalcium phosphate for filling defects after curetage of benign tumours. *Int Orthop (SICOT)* 2006, 30: 510-513.
66. Hirota M., Matsui Y., Mizuki N., Kishi T., Watanuki K., Ozawa T., Fukui T., Shoji S., Adachi M., Monden Y., Iwai T., Tohnai I.: Combination with allogenic bone reduces early absorption of β -tricalcium phosphate and enhances the role as a bone regeneration scaffold. Experimental animal study in rat mandibular bone defects. *Dent Mater J* 2009, 28(2): 153-161.
67. Hisham F.N., Aichelmann – Reidy M.E., Raymond A.Y.: Bone and bone substitutes. *Periodontology* 2000, 1999, 19: 74-86.

68. Hürzeler M.B., Quiñones C.R., Kirsch A., Gloker C., Schüpbach P., Strub J.R., Caffesse R.G.: Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. *Clin Oral Impl Res* 1997, 8: 476-486.
69. Iasella J.M., Greenwell H., Miller R.L., Hill M., Drisko C., Bohra A.A., Scheetz J.P.: Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extractional one for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J Periodontol* 2003, 74: 990-999.
70. Jańczuk Z.: *Periodontologia współczesna z nowych badań*. Med Tour Pres, Warszawa 1998: 39-56.
71. Jensen S.S., Broggini N., Hjorting-Hansen E., Schenk R., Buser D.: Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Impl Res* 2006, 17: 237-243.
72. Jensen S.S., Yeo A., Dard M., Hunziker E., Schenk R., Buser D.: Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Impl Res* 2007, 18: 752-760.
73. Jovanovic S.A., Hunt D.R., Bernard G.W., Spiekermann H., Wozney J.M., Wikesjö U.M.E.: Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin Oral Impl Res* 2007, 18: 224-230.
74. Kiewlicz W., Gawrońska-Skorkowska J., Szycik V., Dijakiewicz M.: Leczenie implantoprotetyczne po usunięciu zębiniaka złożonego żuchwy – opis przypadku. *Prot Stom* 2005, LV, 5: 357-361.
75. Klein M., Goetz H., Pazen S., Al-Nawas B., Wagner W., Duschner H.: Pore characteristics of bone substitute materials assessed by microcomputed tomography. *Clin Oral Impl Res* 2009, 20: 67-74.
76. Klinge B.J., Albrektsson T., Hallström h., Engdahl T.: A new method to obtain biopsies at implant sites peri-operatively: technique and bone structure. *Clin Oral Impl Res* 1995, 6:91-95.
77. Knychalska-Karwan Z., Ślósarczyk A.: *Hydroksyapatyt w stomatologii*. Krakmedia, Kraków 1994, 75-82.

78. Kondo N., Ogose A., Takunaga K., Ito T., Arai K., Kudo N., Inoue H., Irie H., Endo N.: Bone formation and resorption of highly purified β -TCP in the rat femoral condyle. *Biomaterials* 2005, 26: 5600-5608.
79. LeGeros R.Z.: Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Rel Res* 2002, 395: 81-98.
80. Lekovic V., Kenney E.B., Weinlaender M., Han T., Klokkevold P., Nedic M., Orsim M.: A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol* 1997, 68: 563-570.
81. Lekovic V., Camargo P.M., Klokkevold P.R., Weinlaender M., Kenney E.B., Dimitrijevic B., Nadic M.: Preservation of alveolar bone in extraction socket using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998, 69: 1044-1049.
82. Lu J., Descamps M., Dejoux J., Koubi G., Lemaitre J., Proust J.: The biodegradation mechanism of calcium phosphate Biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res* 2002, 63: 408-412.
83. Majewski S., Majewski P.: Biologiczne mechanizmy przebudowy struktur kostnych i gojenia tkanek miękkich jamy ustnej po zabiegach implantacyjnych. *Implantoprotetyka* 2009, X,1 (34): 3-7.
84. Marciniak J., Kaczmarek M., Ziębowicz A.: *Biomateriały w stomatologii*. Wyd. Politechniki Śląskiej 2008.
85. Matsuno T., Nakamura T., Kuremoto K., Notazawa S., Nakahara T., Hashimoto Y., Satoh T., Shimizu Y.: Development of β -tricalcium phosphate/collage sponge composite for bone regeneration. *Dent Mater J* 2006, 25(1):138-144.
86. McAllister B.S.: Histologic and radiographic evidence of vertical ridge augmentation utilizing distraction osteogenesis: 10 consecutively placed distractors. *J Periodontol* 2001; 72: 1767-1779.
87. Meier J.: Deficet kości? Co robić? *Implantoprotetyka* 2007, VIII, 3(28): 43-46.
88. Molly L., Vandromme H., Quirynen M., Schepers E., Adams J., van Steenberghe D.: Bone formation following implantation of bone biomaterials into extraction sites. *J Periodonol* 2008, 79: 1108-1115.
89. Moore W.R., Grsves S.E., Bain G.I.: Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J. Surg.* 2001, 71: 354-361.
90. Myerson M.S., Neufeld S.K., Uribe J.: Fresh-frozen structural allografts in the foot and ankle. *J Bone Joint Surg (Am)* 2005, 87: 113-120.

91. Nemkovsky C.E., Serfaty V.: Alveolar ridge preservation following maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *J Periodontol* 1996, 67: 399-395.
92. Nemkovsky C.E., Artzi Z.: Comparative study of buccal dehiscences defects in immediate, delayed and late maxillary implant placement with collagen membrane: clinical healing between placement and second stage surgery. *J Periodontol* 2002, 73: 754-761.
93. Neo M., Herbst H., Voigt C.F., Gross U.M.: Temporal and spatial patterns of osteoblast activation following implantation of β -TCP particles into bone. *J Biomet Mater Res* 1998, 39:71-76.
94. Nir-Hadar O., Palmer M., Soskolne W.A.: Delayed immediate implants: alveolar bone changes during the healing period. *Clin Oral Impl Res* 1998, 9: 26-33.
95. Nkenke E., Stelzle F.: Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systemic review. *Clin Oral Impl Res* 2009, 20 (suppl. 4): 124-133.
96. Ogose A., Hotta T., Kawashima H., Kondo N., Gu W., Kamura T., Endo N.: Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors. *J Biomet Mater Res* 2005, Part B: *Appl Biomater* 72B: 94-101.
97. Ogose A., Kondo N., Umezu H., Hotta T., Kawashima H., Tokunaga K., Ito T., Kudo N., Hoshino M., Gu W., Endo N.: Histological assessment in grafts of highly purified beta-tricalcium phosphate (OSferion) in human bones. *Biomaterials* 2006, 27: 1542-159.
98. Oprita E., Moldovan L., Craciunescu O., Buzgariu W., Tardei C., Zarnescu O.: A bioactive collagen- β TCP scaffold for tissue engineering. *Central Eur J Biol (CEJB)* 2006, 1(1): 61-72.
99. Ostrowski K.: *Histologia*. Wyd Lek PZWL, Warszawa 1995, 244-305.
100. Perrotti V., Nicholls B.M., Piatelli A.: Human osteoclast formation and activity on an equine spongy bone substitute. *Clin Oral Impl Res* 2009, 20: 17-23.
101. Piattelli A., Podda G., Scarano A.: Clinical and histological results in alveolar ridge enlargement using coralline calcium carbonate. *Biomaterials* 1997, 18: 623-627.
102. Prato G.P.P., Cairo F., Tinti C., Cortellini P., Muzzi L., Mancini E.: Prevention of alveolar ridge deformities and reconstruction of lost anatomy: a review of surgical approaches. *Int J Periodont Rest Dent* 2004, 24: 434-445.

103. Puchała P., Kucharski G., Jaremczuk B., Monkas-Jaremczuk E.: Przegląd biomateriałów na podstawie piśmiennictwa. *TPS* 2008, 10:28-36.
104. Sailer H.F., Weber F.E.: Knochenersatzmaterialien. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2000, 4(suppl 1):S384-S391.
105. Sato T., Akizuki T., Oda S., Tsuchioka H., Hayashi C., Takasaki A.A., Mizutani K., Kawakatsu N., Kinoshita A., Ishikawa I., Izumi Y.: Histological evaluation of alveolar ridge augmentation using injectable calcium phosphate bone cement in dogs. *J Oral Rehab* 2009, 36:762-769.
106. Schilling A.F., Linhart W., Filke S., Gebauer M., Schinke T., Rueger J.M., Amling M.: Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts. *Biomaterials* 2004, 25: 3963-3972.
107. Schroop L., Wenzel A., Kostopoulos L., Karring T.: Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodont Rest Dent* 2003, 23: 313-323.
108. Schwartz Z., Doukarsky-Marx T., Nasatzky E., Goulschin J., Ranly D.M., Greenspan D.C., Sela J., Boyan B.D.: Differential effects of bone graft substitutes on regeneration of bone marrow. *Clin Oral Impl Res* 2008, 19: 1233-1245.
109. Schwartz–Arad D., Chaushu G.: Placement of implants into fresh extraction sites: 4 to 7 years retrospective evaluation of 95 immediate implants. *J Periodontol* 1997, 68: 1110-1116.
110. Seibert J.S., Salama H.: Alveolar ridge preservation and reconstruction. *Periodontol* 2000, 1996, 11: 69-84.
111. Sequeiros R.B., Binkert C.A., Carrino J.A.: Bone augmentation: past, present and future. *Semin Musculoskelet Radiol* 2006, 10(2): 111-124.
112. Serino G., Rao W., Iezzi G., Piatelli A.: Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application. *Clin Oral Impl Res* 2008, 19: 26-31.
113. Simion M., Jovanovic S.A., Tinti C., Benfenati S.P.: Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time of after vertical ridge augmentation. *Clin Oral Impl Res* 2001, 12: 35-45.
114. Sjöström M., Sennerby L., Nilson H., Lundgren S.: Reconstruction of the atrophic edentulous maxilla with free iliac crest grafts and implants: a 3-year report of a prospective clinical study. *Clin Impl Dent Rel Res* 2007, 9(1): 46-59.

115. Sohn D.S., Lee H.J., Heo J.U., Moon J.W., Park I.S., Romanos G.E.: Immediate and delayed lateral ridge expansion technique in the atrophic posterior mandibular ridge. *J Oral Maxillofac Surg* 2010, 68(9): 2283-90.
116. Sokalski J., Kukuła J., Zagalak R.: Implantacja wszczepów śródkostnych – techniki zabiegowe. *Mag Med.* 2001, 12: 54-61.
117. Stavropoulos A., Mardas N., Karring T.: Deproteinized bovine bone used as an adjunct to guided bone augmentation: an experimental study in rat. *Clin Impl Dent Rel Res* 2001, 3: 156-165.
118. Steiner G.G., Francis W.F., Burrell R., Kallet M., Steiner D.M., Macias R.: The healing socket and socket regeneration. *Compend Contin Educ Dent.* 2008; 29(2): 114-124.
119. Suba Z., Takacs D., Matusovits D., Barabas J., Fazekas A., Szabo G.: Maxillary sinus floor grafting with β -tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly form bone. *Clin Oral Impl Res* 2006, 17: 102-108.
120. Szabó G., Suba Z., Barabás J.: Use of Bioplant HTR Synthetic bone to eliminate major jawbone defects: long-term human histological examination. *J Cranio Maxillofacial Surg* 1997, 25: 63-68.
121. Szubert P.: Ocena kliniczna i histologiczna podłoża kostnego po zastosowaniu polimorficznego dwuortofosforanu trójwapnia przed implantacją wszczepów systemu Osteoplant. Rozprawa doktorska, Poznań 2005.
122. Szyszkowska A., Krawczyk P.: Materiały stosowane do odbudowy ubytków kostnych w stomatologii – praca poglądowa. *Implantoprotetyka* 2008, IX, 4(33): 21-24.
123. Tanimoto Y., Hayakawa T., Nemoto K.: Tape-casting technique can prepare β -TCP sheets with uniform thickness and flexibility. *J Biomed Mater Res* 2005, PartB,; *Appl Biomater* 73B: 157-163.
124. Ten Heggeler J.M.A.G., Slot D.E., Van der Weijden G.A.: Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systemic review. *Clin Oral Impl Res* 2011,22:779-788.
125. Trisi P., Rao W. Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. *Clin Oral Impl Res* 1999, 10(1): 1-7.
126. Trisi P., Rao W., Rebaudi A., Fiore P.: Histologic effect of pure-phase beta-tricalcium phosphate on bone regeneration in human artificial jawbone defects. *Int J Periodont Res Dent* 2003, 23: 69-77.

127. Trisi P., Rebaudi A., Calvari F., Lazzara R.J.: Sinus graft with Biogran, autogenous bone and PRP: a report of three cases with histology and micro –CT. *Int J Periodont Res Dent* 2006, 26: 113-125.
128. Trombelli L., Farina R., Marzola A., Bozzi L., Liljenberg B., Lindhe J.: Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol* 2008, 35: 630-639.
129. Verhoeven J.W., Cune M.S., Ruijter J.: Perimucosal implants combined with iliac crest onlay grafts used in extreme atrophy of the mandible: long-term results of a prospective study. *Clin Oral Impl Res* 2006, 17: 58-66.
130. von Arx T., Cochran D.L., Hermann J.S., Schenk R.K., Buser D.: Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. *Clin Oral Impl Res* 2001, 12: 260-269.
131. Wiltfang J., Merten H.A., Schlegel K.A., Schultze-Mosgau S., Kloss F.R., Rupprecht S., Kessel P.: Degradation characteristic of α and β tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 2002, 63: 115-121.
132. Wiltfang J., Schlegel K.A., Schultze-Mosgau S., Nkenke E., Kessler P.: Sinus floor augmentation with β -tricalcium phosphate (β -TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Impl Res* 2003, 14: 213-218.
133. Wojtowicz A.: Stożki RTR – rewolucyjna myśl i wykorzystanie w efektywnej odbudowie tkanki kostnej. *Implants* 2006, 2: 24-25.
134. Wolf H.F., Rateitschak E.M., Rateitschak K.H.: *Periodontologia*, Czelej, Lublin 2006, 323-351.
135. Yamada S., Heymann D., Bouler J., Daculsi G.: Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different HA/ β -TCP ratios. *Biomaterials* 1997, 18(15): 1037-1041.
136. Yamada Y., Boo J.S., Ozawa R., Nagasaka T., Okazaki Y., Hata K., Uede M.: Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Cranio Maxillofac Surg* 2003, 31: 27-33.
137. Zerbo I.R., Bronckers A.L.J.J., de Lange G.L., van Beek G.J., Burger E.H.: Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. *Clin Oral Impl Res* 2001, 12: 379-384.

138. Zerbo I.R., Bronckers A.L.J.J., de Lange G., Burger E.H.: Localisation of osteogenic and osteoclastic cells in porous β -tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials* 2005, 26: 1445-1451.
139. Zijdeveld S.A., Schulten E.A.J.M., Aartman I.H.A., Bruggenkate C.M.: Long-term changes in graft height after maxillary sinus floor elevation with different grafting materials: radiographic evaluation with minimum follow-up of 4.5 years. *Clin Oral Impl Res* 2009, 20: 691-700.
140. Zou C., Weng W., Deng X., Cheng K., Liu X., Du P., Shen G., Han G.: Preparation and characterization of porous β -tricalcium phosphate/collagen composites with an integrated structure. *Biomaterials* 2005, 26: 5276-5284.
141. Zou C., Weng W., Cheng K., Du P., Shen G., Han G., Guan B., Yan W.: Porous β -tricalcium phosphate/collagen composites prepared in an alkaline condition. *J Biomed Mater Res* 2008, 87A: 38-44.
142. Zubillaga G., Von Hagen S., Simon B.I., Deasy M.J.: Changes in alveolar bone height and width following post-extraction ridge augmentation using a fixed bioabsorbable membrane and demineralized freeze-dried bone osteoinductive graft. *J Periodontol* 2003, 74: 965-975.

X. SPIS TABEL I RYCIN

TABELE:

Tabela I. Podział materiałów kośćcozastępczych .

Tabela II. Liczby zabiegów ekstrakcji zębów w grupie badanej i kontrolnej z podziałem na szczękę i żuchwę.

Tabela III. Wskazania do ekstrakcji zęba u osób objętych badaniem.

Tabela IV. Rozkład wiekowy w zależności od płci u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do grupy badanej.

Tabela V. Grupy pacjentów, u których zastosowano materiał R.T.R. pod postacią walca lub granulatu względem płci oraz względem lokalizacji zabiegu.

Tabela VI. Wiek pacjentów w zależności od płci w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela VII. Wiek pacjentów w zależności od płci w grupie badanej A.

Tabela VIII. Wiek pacjentów w zależności od płci w grupie badanej B.

Tab. IX. Przebieg gojenia się zębodołu po ekstrakcji i augmentacji materiałem R.T.R.

Tabela X . Stan zębodołu w obrazie radiologicznym przed II etapem badań w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela XI. Wyniki pomiaru wyrostka zębodołowego oceniany przed I i II etapem badań we wszystkich grupach badanych.

Tabela XII. Ocena kliniczna kości wyrostka zębodołowego i materiału R.T.R. podczas implantacji wszczepów śródkostnych.

Tabela XIII. Liczba długości i średnicy wszczepów wprowadzanych w grupie A i B.

Tabela XIV. Liczba długości i średnicy wszczepów wprowadzanych w obrębie szczęki i żuchwy w grupie badanej (A + B).

Tabela XV. Liczba długości i średnicy wszczepów wprowadzanych w obrębie szczęki i żuchwy w grupie kontrolnej.

Tabela XVI. Pacjenci, którzy zgłosili się do zaopatrzenia protetycznego.

Tabela XVII. Zawartość procentowa tkanki kostnej w grupie badanej A u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Tabela XVIII. Zawartość procentowa tkanki kostnej w grupie badanej B u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Tabela XIX. Średni procentowy udział tkanki kostnej w grupach badanych A i B.

Tabela XX. Analiza statystyczna wyników średniej procentowej zawartości tkanki kostnej w grupach badanych A i B według płci.

Tabela XXI. Analiza statystyczna wyników średniej procentowej zawartości tkanki kostnej w grupach badanych A i B.

Tabela XXII. Zawartość procentowa tkanki kostnej w grupie kontrolnej.

Tabela XXIII. Analiza statystyczna różnic wyników średniej procentowej zawartości tkanki kostnej w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela XXIV. Analiza korelacji wieku do zawartości procentowej tkanki kostnej.

Tabela XXV. Zawartość procentowa R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie A u kobiet i mężczyzn.

Tabela XXVI. Zawartość procentowa R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie B u kobiet i mężczyzn.

Tabela XXVII. Średni procentowy udział R.T.R. w trakcie przebudowy w grupach badanych.

Tabela XXVIII. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R.

Tabela XXIX. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie badanej A i B dla podgrupy kobiet i mężczyzn.

Tabela XXX. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy pomiędzy szczęką a żuchwą w grupie badanej.

Tabela XXXI. Analiza statystyczna wyników średniej zawartości procentowej R.T.R. w trakcie przebudowy w grupie badanej w zależności od lokalizacji.

Tabela XXXII. Analiza korelacji wieku do zawartości procentowej R.T.R.

Tabela XXXIII. Zawartość procentowa niezresorbowanego materiału R.T.R. w grupie badanej A u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

Tabela XXXIV. Zawartość procentowa niezresorbowanego materiału R.T.R. w grupie badanej A u kobiet i mężczyzn po upływie 12 miesięcy od momentu augmentacji preparatu R.T.R..

RYCINY

Ryc. 1. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 27.letniego pacjenta z grupy A (ząb 24). Całkowite zniszczenie korony zęba procesem próchnicowym.

Ryc. 2. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 27.letniej pacjentki z grupy B (ząb 46). Widoczne zmiany okołowierzchołkowe.

Ryc. 3. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 24.letniego pacjenta z grupy B (ząb 46). Zniszczenie próchnicowe zęba uniemożliwiający odbudowę zachowawczą i protetyczną. Widoczne poszerzenie szpary ozębnej wokół korzenia bliższego.

Ryc. 4. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 30.letniego pacjenta z grupy B (ząb 36). Przewlekłe zapalenie tkanek okołowierzchołkowych przy braku możliwości przeprowadzenia ponownego leczenia endodontycznego.

Ryc. 5. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 23.letniego pacjenta z grupy B (ząb 46). Przewlekłe zapalenie tkanek okołowierzchołkowych, niepowodzenie w leczeniu kanałowym.

Ryc. 6. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 26.letniego pacjenta z grupy B (ząb 36). Przewlekłe zapalenie tkanek okołowierzchołkowych z resorpcją zewnętrzną korzeni.

Ryc. 7. Materiał R.T.R. w formie granulatu.

Ryc. 8. Materiał R.T.R. w formie walca.

Ryc. 9. Pierwszy etap badań klinicznych (A-F).

A) Korzeń zęba 22 zakwalifikowany do ekstrakcji.

B) Usunięty korzeń zęba 22.

C) Cięcie trapezowe przedSIONKOWE i odpreparowany płat śluzówkowo-okostnowy.

D) Przygotowanie płata śluzówkowo-okostnowego.

E) Wprowadzenie materiału R.T.R. do zębodołu.

F) Zaopatrzenie rany pojedynczymi szwami.

Ryc.10. Drugi etap badań klinicznych po upływie 12 miesięcy od zabiegu usunięcia zęba i wprowadzenie do zębodołu ocenianego materiału R.T.R. (A-I).

A) Cięcie błony śluzowej na grzbiecie wyrostka zębodołowego.

B) Odpreparowanie płata śluzówkowo-okostnowego.

C) Trepan kostny o średnicy wewnętrznej 2mm (Meisinger®) stosowany do pobrania materiału do badań mikroskopowych.

D) Pobieranie materiału kostnego trepanem.

E) Materiał kostny do badań histopatologicznych w trepanie.

F) Ostateczne przygotowanie łoża pod wszczep stomatologiczny.

G) Implantacja wszczepu Osteoplast Hex.

H) Wprowadzony wszczep Osteoplast Hex i zamknięty śrubą.

I) Stan po zamknięciu rany szwami.

Ryc. 11. Pacjent 26.letni z grupy A. Rtg przed ekstrakcją zęba 25.

Ryc. 12. Kalibrowana miarka systemu Osteoplast.

Ryc. 13. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 26.letniej pacjentki z grupy B. Zębodół wypełniony tworzącą się tkanką kostną w 6 miesiącu od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R. po usunięciu zęba 36.

Ryc. 14. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 30.letniego pacjenta z grupy B. Widoczne ogniskowe zagęszczenie struktury kostnej w części centralnej zębodołu obserwowane w 6 miesiącu po usunięciu zęba 36.

Ryc. 15. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 27.letniego pacjenta z grupy A. Resorpcja brzeżna wyrostka zębodołowego uniemożliwiająca implantację wszczepu stomatologicznego (rtg po 6 miesiącach od usunięcia zęba 24).

Ryc. 16. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 36 u 26.letniej pacjentki z grupy B. Zębodół wypełniony prawidłową tkanką kostną.

Ryc. 17. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 46 u 23.letniego pacjenta z grupy B. Widoczne słabsze wysycenie tkanki kostnej gojących się zębodołów.

Ryc. 18. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 46 u 24.letniego pacjenta z grupy B. Widoczne słabsze wysycenie tkanki kostnej gojących się zębodołów.

Ryc. 19. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 17 u 38.letniej pacjentki z grupy B. Widoczny zębodół nie wypełniony tkanką kostną.

Ryc. 20. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 25 u 26.letniego pacjenta z grupy A. Widoczna resorpcja brzeżna wyrostka zębodołowego.

Ryc. 21. Zdjęcie pantomograficzne wykonane po 11 miesiącach od augmentacji i usunięcia zęba 24 u 49.letniego pacjenta z grupy A. Zębodół wypełniony prawidłową tkanką kostną.

Ryc. 22. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 49-letniego pacjenta z grupy A (ząb 24). Implant wprowadzony po upływie 12 miesięcy od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R..

Ryc. 23. Zdjęcie rtg wewnątrzustne 23-letniego pacjenta z grupy B (ząb 46). Implant wprowadzony po upływie 12 miesięcy od augmentacji zębodołu materiałem R.T.R..

Ryc. 24. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 23-letniego pacjenta z grupy B (barwienie H+E); dojrzała, zmineralizowana bogatokomórkowa tkanka kostna.

Ryc. 25. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 29-letniego pacjenta z grupy B, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 99,52%. Widoczna struktura beleczkowa kości.

Ryc. 26. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 30-letniego pacjenta z grupy B, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 91,90%.

Ryc. 27. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 36-letniej pacjentki z grupy A, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 97,86%.

Ryc. 28. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 26-letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); dojrzała, zmineralizowana, bogatokomórkowa tkanka kostna, osteocyty w jamkach kostnych (1), blaszki kostne koncentrycznie ułożone wokół kanału Haversa (2), kanały Haversa w nowo uformowanej kości blaszkowatej (3).

Ryc. 29. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 36-letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); Osteocyty w jamkach kostnych. Zawartość tkanki kostnej 97,86%.

Ryc. 30. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 26-letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); osteocyty w jamkach kostnych (1), zatoka resorpcyjna Howship'a z osteoklastami (2).

Ryc. 31. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 26-letniej pacjentki z grupy B, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 83,18%. Widoczna struktura beleczkowa kości.

Ryc. 32. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51-letniej pacjentki z grupy A, przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny (barwienie H+E); zawartość tkanki kostnej 63,03%.

Ryc. 33. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 43-letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); kość splotowata (1), kość blaszkowata (2), TCP w trakcie przebudowy (3).

Ryc. 34. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 28.letniego pacjenta z grupy B (barwienie H+E); kość splotowata (1), kość blaszkowata (2), TCP w trakcie przebudowy (3).

Ryc. 35. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 45.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny; granule TCP w trakcie przebudowy otoczone nowo formującą się tkanką kostną.

Ryc. 36. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 28.letniego pacjenta z grupy B (barwienie Mallory'ego). Widoczny częściowo zresorbowany TCP (1), którego granule otoczone są nowo tworzącą się tkanką kostną (2).

Ryc. 37. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 45.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); TCP w trakcie przebudowy (1) otoczony nowo tworzącą się tkanką kostną (2). W otoczeniu granul widoczne fibroblasty (3).

Ryc. 38. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51.letniej pacjentki z grupy B (barwienie Mallory'ego); TCP w trakcie przebudowy (1) otoczony nowo tworzącą się tkanką kostną (2).

Ryc. 39. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51.letniej pacjentki z grupy B (barwienie Mallory'ego); Granula TCP w początkowej fazie przebudowy (1), formująca się tkanka kostna (2), wynaczynione krwinki czerwone (3).

Ryc. 40. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 45.letniej pacjentki z grupy A (barwienie H+E); TCP na różnych etapach przebudowy (1) otoczony nowo tworzącą się tkanką kostną (2).

Ryc. 41. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 51.letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); przekrój poprzeczny przez pobrany fragment kostny; liczne granule TCP w trakcie przebudowy otoczone nowo formującą się tkanką kostną (zawartość tkanki kostnej 17%).

Ryc. 42. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 39.letniego pacjenta z grupy A (barwienie H+E); niezresorbowane TCP (1) w nacieku 1.jądrzastych komórek zapalnych (2).

Ryc. 43. Obraz mikroskopowy tkanki pobranej od 38.letniej pacjentki z grupy B (barwienie H+E); w centrum obrazu widoczne zmiany degeneracyjne, a na obwodzie rozpoczynające się formowanie kości.

XI. WYKAZ AKRONIMÓW

- A - grupa badana, w której zastosowano materiał R.T.R. w formie walca
- B - grupa badana, w której zastosowano materiał R.T.R. w formie granulatu
- R.T.R. - resorbable tissue replacement
- TCP - trójfosforan wapnia
- HA - hydroksyapatyt
- H+E - metodą barwienia preparatów hematoksyliną + eozyną.
- Ca - wapń
- P - fosfor