

1

치조열 재건을 위한 다양한 골이식 방법 : 문헌 고찰

이환규, 김준영, 김성룡, 박진후, 정희동, 정영수

연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

ORCID ID

Hwangyu Lee,  <https://orcid.org/0000-0002-3878-1696>Jun-Young Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-6596-6135>Seong Ryoung Kim,  <https://orcid.org/0000-0002-1014-1515>Jin Hoo Park,  <https://orcid.org/0000-0003-2337-9554>Hwi-Dong Jung,  <https://orcid.org/0000-0003-1025-8323>Young-Soo Jung,  <https://orcid.org/0000-0001-5831-6508>

ABSTRACT

Bone graft methods for the reconstruction of alveolar cleft: Literature review

Hwangyu Lee, Jun-Young Kim, Seong Ryoung Kim, Jin Hoo Park, Hwi-Dong Jung, Young-Soo Jung

Department of Oral & maxillofacial surgery, College of Dentistry, Yonsei University

Alveolar cleft is a congenital anomaly with a frequency of 0.18-2.50 per 1,000 births, which invades the bone of maxillary arch.

Iliac crestal bone graft, considered as the gold standard for treatment of alveolar cleft, is a commonly used material due to its abundant mass, ease of harvesting, and the advantages of simultaneous operation with alveolar cleft reconstruction surgery.

Despite many advantages of Iliac crestal bone graft, many studies have been conducted on alternative and additional materials for secondary alveolar bone graft in consideration of the disadvantages of iliac crest bone graft. Autogenous bone grafts from other donor sites, such as cranium, mandible and tibia can be used as an alternative with lower morbidity and lower bone resorption. Bone-tissue engineering strategies such as scaffolds, growth factors have also shown promising results in treatment of alveolar cleft. In addition, the use of Platelet-Rich-Fibrin/Plasma with abundant growth factors and osteoinducibility can increase bone maintenance and achieve better results.

Therefore, here we review the various bone graft methods used in reconstruction of alveolar cleft.

Key words : Alveolar cleft, Bone graft, Materials, Reconstruction

Corresponding Author

Young-Soo Jung, DDS, MSD, PhD, Professor

Department of Oral & maxillofacial surgery, College of Dentistry, Yonsei University

E-mail : YSJOMS@yuhs.ac

I. 서론

치조열은 상악궁을 침범하는 골 결손으로 출생 1,000명 당 0.18~2.50명의 빈도로 발생하는 선천성 기형이다^{1,2)}. 구순구개열 환자의 약 75%에서 나타나며³⁾, 유전적, 환경적 요인으로 인해 상악 돌기(maxillary prominence)와 상악간 돌기(intermaxillary prominence)가 불완전하게 융합되어 치조열이 생길 수 있다⁴⁾. 치조열은 안면 대칭, 치열 발달, 언어 및 구강 위생에 영향을 줄 수 있으며, 골이식을 통해 상악 분절 안정화, 비구개 누공 폐쇄, 안모 개선, 골 연속성 개선시킬 수 있다^{1~3)}.

1970년대 Boyne과 Sands에 의해 2차 치조골 이식술(Secondary alveolar bone grafting, SABG)이 처음 기술된 이래로 가장 선호하는 방법이 되었다⁵⁾. 2차 치조골 이식술은 견치 치근이 1/2~2/3 정도 형성된 6~13세 시기에 시행하게 되는데, 이 시기는 상악골이 수직 성장을 제외하고 거의 완료되고 견치가 아직 맹출되지 않아 중안모 성장 영향을 최소화하여 맹출하는 치아의 지지골의 재생해 줄 수 있는 최적의 시기이다.

Gold standard로 간주되는 장골능 골이식(Iliac crest-al bone graft)은 치조열 수술과 동시에 진행될 수 있으며, 풍부한 골량, 채취 용이성 등의 이점으로 흔히 사용되는 골이식 재료이다²⁾. 그러나 장골능의 채취 부위의 수술 후 통증, 감각 장애, 파행(절뚝거림)과 같은 합병증으로 인해 입원 기간이 연장될 수 있다⁶⁾. 다수의 문헌에서 장골 이식편의 가장 큰 단점으로 공여부의 술 후 장애를 보고하고 있으나 대부분의 환자는 아세트아미노펜으로 완화되는 저강도 통증을 보고했다. 1996년 Kalk et 등과 2000년 Eufinger & Leppänen은 환자의 26%(n = 17)와 38%(n = 19)가 구강보다 장골부위에 대해 더 많은 불편감을 호소한다고 보고 했다^{48,49)}. 2009년 Baquain 등과 2012년 Matsa 등은 수술 후 24시간 이내에 환자가 걸을 수 있고 최대 10일 이내에 정상적인 보행을 회복할 수 있으며, 장

골에서 골채취가 장골 성장에 영향을 미치지 않는다고 보고했다^{50,51)}. 장골능 골이식의 불가피한 골 흡수도 발생하는데, 골이식 후 1년 내에 골흡수율이 40% 이상일 수 있다는 보고가 있어 재수술의 필요성이 증가할 수 있다⁷⁾.

장골능 골이식의 이러한 단점을 고려하여 2차 치조골 이식술에 대한 대체 및 추가 재료에 대해 많은 연구가 진행되었다. 두개골, 하악 정중부, 경골과 같은 다른 공여 부위의 자가골 이식은 장골능 보다 공여 부위의 이환율이 낮고 골 흡수율이 낮은 대체제로 사용할 수 있다⁶⁾. 스캐폴드(scaffold), 성장인자, 자가골과 같은 골-조직 공학(bone-tissue engineering) 전략은 또한 치조열을 수복하는 데 유망한 결과를 보여주었고 골 채취를 위한 공여 부위를 고려하지 않아도 되는 이점이 있다⁷⁾. 또한, 풍부한 성장 인자와 골유도능이 있는 혈소판-풍부-피브린/혈장 사용은 골 유지를 증가시키고 더 나은 치조 재건 결과를 달성할 수 있다⁸⁾.

이에 본 저자들은 2차 치조골 이식술에 사용되는 다양한 골이식재에 대해 고찰하고자 한다.

II. 본론

문헌을 조사한 결과, 치조골 재건을 위한 장골능 골이식의 대체 및 보조 재료는 주로 자가골, 장골능 보충재료, 자가골 대체재료의 세 가지 범주로 구성되는 것으로 나타났다.

1. 자가골(Autogenous bone grafts)

자가골은 조직적합성 및 비면역원성 특성으로 자가면역 반응과 감염 위험을 감소시킨다. 다른 공여 부위에서 채취한 자가 골이식편은 골형성 방식과 배아 기원이 다르기 때문에 세포 생존율과 흡수율이 다를 수 있다. 또한 공

여부 골채취에 따른 술후 장애와 어려움도 뚜렷하다.

1) 두개골 이식(Cranium graft)

두개골은 막내 골화 과정이 상악골과 동일하고 장골에 비해 수술 후 통증이 적기 때문에 유리한 공여부위로 간주된다⁵⁵⁾. 두개골 이식의 성공률이 장골능 골이식보다 낮은 것으로 나타났으며^{47,55~57)}, 두개골에서 사용 가능한 해면골이 제한되어 있고 채취 절차가 상대적으로 어렵다. 또한 경막의 혈종 및 뇌척수액 누출과 같은 잠재적인 합병증은 심각하다⁵⁵⁾. 따라서 두개골은 일반적인 공여 부위로 권장되지 않는다.

2) 경골 이식(Tibia graft)

경골은 단순한 해부학적 구조로 인해 장골 이식편에 비해 수술 중 출혈과 수술 후 통증이 적으며 입원 기간이 현저히 짧은 등 공여 부위로서 몇 가지 장점이 있다^{58,59)}. 그러나 성장중심이 채취 부위에 가까워 성장 장애를 일으킬 수 있다⁵⁹⁾. 본 고찰에서는 경골 이식편과 장골능 골이식을 비교한 연구 1건만 포함되었으며, 이는 이 두 이식편 사이의 골밀도에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다⁶⁰⁾. 즉, 치조골 해부학적 재건에 대해 장골능 골이식과 비교하여 경골 이식편의 효능을 보고한 연구는 발견되지 않았다.

3) 늑골 이식(Rib graft)

늑골은 유아기에 수행되는 일차 치조골 이식 수술을 위한 가장 일반적인 공여 부위이다. 그러나 2차 치조골 이식술에 대한 늑골 이식편의 적용은 장골능 골이식보다 덜 효과적인 것으로 밝혀졌다^{61,62)}. 또한, 늑골은 피질골의 비율이 비교적 높기 때문에 2차 치조골 이식술 이후 교정 치료에 영향을 미칠 수 있다⁶³⁾. 결론적으로, 2차 치조골 이식술의 대체 공여 부위로 늑골을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

4) 하악골 이식(Mandible graft)

하악골 이식은 하악골 정중부와 하악지에서 이식편을 채취할 수 있으며, 단일 수술 부위, 보이지 않는 흉터, 수술 후 통증 및 입원기간 감소 그리고 배아의 기원이 상악과 동일하다는 장점을 지닌다^{64~66)}. 하악골 정중부 골이식(Mandible symphysis graft)은 수술적 접근이 용이하며 이신경 및 치근손상, 술 후 연조직변형 등의 합병증이 발생할 수 있으나 발생률이 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 하악지 골이식(Mandible ramal graft)은 치조골 증대술에 흔히 사용되는 공여부로, 이식편 채취가 용이하며 매우 낮은 공여부 합병증을 보이거나 영구치 치배의 손상 가능성을 고려하여 일반적으로 성인 환자에서만 채취가 가능하다. 여러 연구에서 하악 이식편을 사용한 치조열 수복 효능이 장골능 골이식을 사용한 것보다 더 나은 것으로 나타났다^{12,61,67,68)}. 이는 하악 이식편이 2차 치조골 이식술에 대한 최상의 대안 선택일 수 있음을 나타낸다. 이러한 우수한 골 결합의 이유는 하악과 상악이 동일한 배아 기원인 막내골화 과정을 거치기 때문이다⁶⁸⁾. 그러나 상대적으로 큰 치조열을 수복해야 하는 경우 골량이 부족할 수 있다. 이전 연구에 따르면 하악이 제공하는 최대 골 부피는 최대 1.5~2.3ml에 불과하다^{69,70)}. 하악골을 충분히 채취할 수 없는 상황에서, β -TCP나 allograft를 채취한 하악골 이식편과 혼합하여 이용할 수 있다^{70,71)}.

2. 장골능 보충재료(Iliac crestal bone graft(ICBG) supplementary material)

장골능 골이식의 흡수율은 50%에서 80%까지 이를 수 있다¹²⁾. 이러한 단점을 해결하기 위해 장골능 골이식과 함께 보충 재료를 사용해 골 흡수를 감소시킬 수 있는지 많은 연구가 수행되었다.

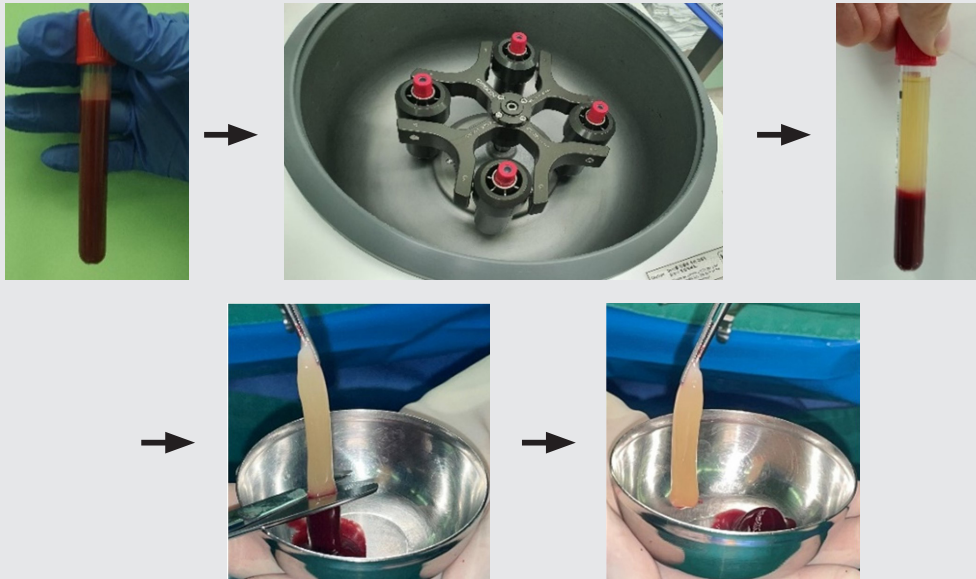


Figure1. 원심분리를 이용한 혈소판 풍부 피브린(Platelet Rich Fibrin)의 채취

1) 혈소판 풍부 혈장/피브린(Platelet Rich Plasma/ Fibrin : PRP/PRF)

PRF는 dry tube로 채득되며 항응고제나 트롬빈이 필요없다(Fig. 1). PRP도 혈액 원심분리를 통해 얻을 수 있지만 특수 키트를 사용해야 하며, 원심분리 후 항응고제 및 트롬빈을 첨가하여 PRP를 얻을 수 있다. 실제 임상에서는 PRP보다 재현성 있고 비교적 간단한 PRF를 임상에서 더 자주 사용하고 있다¹³⁾. 혈소판 풍부 혈장/피브린(PRPF/PRF)은 이론적으로 골 성장을 촉진하고 골 흡수를 감소시킬 수 있는 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 및 변형 성장 인자 베타(TGF- β)¹⁴⁾와 같은 풍부한 성장 인자를 함유하고 있다. 이러한 성장 인자들은 상처 치유 및 신생혈관 생성을 개선하고 골 성장을 촉진하여 이식편 흡수를 감소시킬 수 있다¹⁴⁾. Oyama

와 Marukawa의 연구에서는 PRP가 장골능 골이식에 추가될 때 골흡수가 감소한다고 보고하지만 이러한 연구는 성인에만 해당된다^{14,15)}. 반면, 혼합치열기 환자는 골이식 후 골흡수율에 있어 장골능 골이식 단독 사용과 PRP 사용 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았다^{16,17)}. Shawky & Seifeldin의 연구에서는 PRF를 장골능에 추가했을 때 신생골의 비율이 통계적으로 유의하게 증가했다고 보고했다¹⁸⁾. 그러나 Saruhan과 Ertas는 PRF 유무에 관계없이 신생골 부피가 차이가 없다고 하여 논란이 남아 있다¹⁹⁾.

2) 스캐폴드(Scaffolds)

탈단백우골(Deproteinized bovine bone : DBB)은 소 뼈를 탈단백화 시킨 후 남은 무기골 스캐폴드이다. 이 물

질은 항원성이 없으며 골 세포와 혈관의 내부 성장을 유도할 수 있다²⁰⁾. 장골능 골이식과 혼합된 DBB는 장골능 골이식 단독과 유사한 결과를 보여 골 유지를 개선에 큰 이점이 없었다²⁰⁾. 이러한 결과는 DBB가 생리활성 성장인자가 부족하고 주로 무기물로 구성되어 있기 때문이다. 탈광 화상아기질(Demineralized Dentinal Matrix : DDM)은 BMP와 콜라겐을 포함하는 인간 치아로 만든 분말이다²¹⁾. 탈회골기질(Demineralized Bone Matrix : DBM)은 동종골을 탈회 후 얻어지는 골기질의 일종으로 풍부한 골성장인자를 함유하고 있다^{22,23)}. DBB와 달리 DDM과 DBM은 장골능 골이식에 추가하면 골이식 성공률을 높일 수 있다^{20,21)}. 스캐폴드는 골 유지를 촉진할 수 있을 뿐만 아니라 장골능 골이식의 부피를 부분적으로 증가시키는 골 대체물 역할도 할 수 있다. 따라서 이러한 지지체로 장골능 골이식을 부분적으로 추가하는 것은 치조 재건의 효율성에 긍정적이라고 생각할 수 있다.

3) 차폐막(Membrane barriers)

차폐막은 연조직의 내부 성장을 차단하고 골 성장을 유도하여 골 유지를 향상시킬 수 있다. 차폐막은 4~6개월 안에 완전히 흡수된다. 여러 연구에서 polylactic-polyglycolic acid membranes²⁴⁾, Bio-Gide membranes²⁵⁾, Acellular Dermal Matrix(ADM) membranes^{26~29)}을 사용한 결과를 보고하였다. 이 중 ADM 차폐막만 3D 체적 연구를 진행하였으며, 차폐막으로 장골능 골이식 부위를 덮는 경우 골 이식 성공률을 향상시킬 수 있음을 발견했다^{27,28)}. 다른 차폐막들 또한 ADM 차폐막^{24,25,30)}과 유사한 결과를 얻었다.

3. 자가골 대체 재료

자가골 대체 재료는 골 채취를 위한 공여 부위가 필요 없어 술 후 장해를 방지할 수 있다.

1) 바이오세라믹

바이오세라믹은 우수한 생체적합성과 골유도성으로 이상적인 골 대체물이 될 수 있다³¹⁾. 바이오글라스와 베타-인산칼슘(β -TCP)의 임상 성공률은 장골능 골이식과 유사한 반면^{32,33)}, 수산화인회석은 성공률이 장골능 골이식보다 높은 것으로 나타났다³⁴⁾. 이러한 결과는 바이오세라믹이 치조골 수복에 이상적인 골 대체물이 될 수 있음을 시사한다. 이것은 바이오세라믹이 스캐폴드를 제공하기 때문에 비교적 오랜 시간에 걸쳐 천천히 흡수되어 새로운 골이 안정성에 도달할 수 있다. 그러나 단순 2D 평가와 제한된 연구로 인해 바이오세라믹이 자가골을 대체할 수 있다는 결론을 내리는 것은 무리가 있다.

2) BMP-2 혼합 골대체제

Bone morphogenetic protein-2(BMP-2)는 골 형성을 유도하는 가장 잘 알려진 성장 인자이다³¹⁾. BMP-2는 흡수성 콜라겐 스폰지(Absorbable collagen sponge : ACS), β -TCP, 하이드로겔, DBM, 차폐막과 결합되어 사용된다. 문헌에서 가장 일반적으로 사용되는 BMP-2 농도는 1.5 mg/mL이다^{35~40)}. 적용된 농도가 50 μ g/ml일 때는 골 형성이 거의 관찰되지 않은 반면, 농도를 250 μ g/ml로 높였을 때 골 형성이 증가하였다³⁹⁾. 2010년 Alonso 등은 BMP-2/ACS를 사용하여 장골능 골이식과 비교하여 더 낮은 골형성 결과를 보였지만, 대부분의 연구는 골형성 및 치아맹출 능력 측면에서 장골능 골이식과 유사한 효능을 보여주었다^{35,38)}. 또한 β -TCP, 하이드로겔, DBM과 같은 다른 스캐폴드도 유사한 결과를 보여주었다^{39~41)}. 2008년 Dickinson 등은 장골능 골이식과 비교하여 BMP-2/ACS의 약간의 우월성을 설명하는 유일한 자료이지만, 이 결과는 혼합치열기 환자가 아닌 성인 인구를 대상으로 하였다³⁶⁾. 2017년 Hammoudeh 등은 체적 평가를 수행하지 않았지만 매우 큰 환자 집단을 연구했다⁴¹⁾. 501명을 대상으로 대규모 연구를 진행하였으며,

Table 1. 치조열 골이식재 요약

	골이식재 종류	장점	단점	비고
장골능 골이식 보충재료	PRP/PRF	비용 저렴	PRP의 경우 특수 kit 필요	혼합치열기 환자에게 사용시 효과 논란
	DDM/DBM	사용 편리	큰 결손부에 단독 사용 제한	
	ADM	사용 편리		
자가골 대체물	Bioceramics	우수한 생체적합성	장골능 골이식과 비교해 특별한 이점이 없음	2D 평가 및 제한된 연구
	BMP-2	우수한 생체적합성		
	Cell therapy	우수한 생체적합성		
자가골	ICBG	2-team 접근 가능 풍부한 골량 제공	술후 장애 골흡수 최대 40%	Gold standard
	Tibial graft	접근이 쉬움	성장 방해 해면골 부족	공여부위로 권장되지 않음
	Cranium graft	동일 배아기원	심각한 공여부 합병증	공여부위로 권장되지 않음
	Mandible graft	동일 배아기원 단일 수술 부위 입원 기간 감소 흉터가 보이지 않음	해면골 부족 골량 충분치 않을 수 있음	동종골, β -TCP 혼합하여 사용 필요

BMP-2/DBM 사용시 장골능 골이식과 비교시 성공률과 견치 맹출에 있어 유의한 차이가 없다고 보고하였다⁴¹⁾. BMP-2를 사용함에 있어 흔히 나타나는 합병증은 부종이며, 대부분의 연구에서 7일 이내에 부종이 해소되고 이로 인한 실패한 골이식 케이스는 없었다고 보고했다^{37,39,41)}.

3) 자가세포치료

자가세포치료의 장점은 seed cells에 항원성이 없고 기능 및 구조 면에서 alveolar process를 완전히 재구성할 수 있다는 것이다. 자가세포치료로 일반적으로 사용되는 세포는 자가조골세포(Autologous osteoblastic cells)와 골수중간엽줄기세포(bone marrow mesenchymal stem cells : BMMSC)이다^{42~44)}. 그러나 최근 몇 년간 세포치료에 대한 연구가 진행되었지만 BMMSC는 일반적으로 준비와 배양이 어려워 임상 시험이 드물다. 검토된 문헌 중에서 단 3건의 연구에서 체적 측정 연구를 보고했

으며, 그 중 2개만이 세포 준비를 적절하게 설명하였다^{42,44)}. 이러한 연구에서는 세포 치료와 장골능 골이식 사이의 결과 차이를 확인할 수 없었지만^{43,44)}, 획득된 잔류 골용적은 자가골이나 골대체물을 사용한 다른 연구에 비해 열악하였다. 추가적으로 스캐폴드나 성장인자를 사용해 앞으로 유망한 결과를 얻을 수 있지만 더 많은 연구가 필요하다⁴²⁾.

III. 결론

치조열 재건을 위한 다양한 골이식 방법에 대하여 문헌 고찰한 결과 저자들은 다음과 같이 정리할 수 있었다.

1. 두개골, 경골, 늑골 이식은 장골능 골이식에 비해 효능이 덜하며 일반적인 공여부로 권장되지 않는다.
2. 하악골 이식은 장골능 골이식과 유사한 효능을 보이

며 단일수술부위, 보이지 않는 흉터, 입원기간 단축, 낮은 공여부 이환율 등의 장점이 있으나, 골량이 충분하지 않아 동종골 또는 β -TCP 보충이 필요할 수 있다.

3. 장골능 골이식과 PRP/PRF를 혼합하여 사용하는 경우 골격적으로 성숙한 환자는 골 유지가 증가될 수 있지만 혼합치열기의 환자는 동일한 결과를 얻지 못할 수 있다.

4. 장골능 골이식시 스캐폴드와 차폐막의 사용은 골이식의 효능을 높일 수 있다.

5. 특정 골 대체 재료(BMP, β -TCP 등)는 장골능 골이식과 유사한 효능을 보이나, 제한된 결과를 보인다.

결론적으로, 치조열 재건을 위한 골이식에서 장골능 골이식술이 오랜시간 Gold standard로 간주되고 있으나 이를 대체하거나 골이식 효능을 증진시킬 수 있는 다양한 재료가 보고되고 있다. 이에 임상적 상황 및 재료의 특성에 따른 적용으로 더 나은 치조 재건 결과를 달성할 수 있다.

참 고 문 헌

- Gundlach KKH, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2006;34:1-2.
- Bajaj AK, Wongworawat AA, Punjabi A. Management of Alveolar Clefts. *Journal of Craniofacial Surgery* 2003;14(6):840-846.
- Guo J, Li C, Zhang Q, Wu G, Deacon SA, Chen J, Hu H, Zou S, Ye Q. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(6):Cd008050.
- Johnston MC. Embryogenesis of cleft lip and palate. *Plastic Surgery* 1990.
- Boyne PJ. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg* 1972;30:87-92.
- Rawashdeh MA, Telfah H. Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(8):665-670.
- Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Nadjmi N. Regenerative medicine in the treatment of alveolar cleft defect: A systematic review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2015;43(8):1608-1613.
- Janssen NG, Weijs WLJ, Koole R, Rosenberg AJWP, Meijer GJ. Tissue engineering strategies for alveolar cleft reconstruction: a systematic review of the literature. *Clinical Oral Investigations* 2014;18(1):219-226.
- Koole R, Bosker H, van der Dussen FN. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1989;17:28-30.
- Mikoya T, Inoue N, Matsuzawa Y, Totsuka Y, Kajii TS, Hirokawa T. Monocortical mandibular bone grafting for reconstruction of alveolar cleft. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2010;47(5):454-468.
- Williams A, Semb G, Bearn D, Shaw W, Sandy J. Prediction of outcomes of secondary alveolar bone grafting in children born

참 고 문 헌

- with unilateral cleft lip and palate. *European Journal of Orthodontics* 2003;25(2):205-211.
12. Sindet-Pedersen S, Enemark H. Reconstruction of alveolar clefts with mandibular or iliac crest bone grafts: A comparative study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1990;48(6):554-558.
 13. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, Falisi G. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(6):927-930.
 14. Marukawa E, Oshina H, Iino G, Morita K, Omura K. Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2011;39(4):278-283.
 15. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Alveolar Bone Grafting. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004;62(5):555-558.
 16. Sakio R, Sakamoto Y, Ogata H, Sakamoto T, Ishii T, Kishi K. Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Grafting of Alveolar Clefts. *J Craniofac Surg* 2017;28(2):486-488.
 17. Gupta C, Mehrotra D, Mohammad S, Khanna V, Kumar Singh G, Singh G, Chellappa AA, Passi D. Alveolar bone graft with Platelet Rich Plasma in cleft alveolus. *J Oral Biol Craniofac Res* 2013;3(1):3-8.
 18. Shawky H, Seifeldin SA. Does Platelet-Rich Fibrin Enhance Bone Quality and Quantity of Alveolar Cleft Reconstruction? *Cleft Palate Craniofac J* 2016;53(5):597-606.
 19. Saruhan N, Ertas U. Evaluating of Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Alveolar Cleft With Iliac Bone Graft By Means of Volumetric Analysis. *J Craniofac Surg* 2018;29(2):322-326.
 20. Thuaksuban N, Nuntanarant T, Pripatnanont P. A comparison of autogenous bone graft combined with deproteinized bovine bone and autogenous bone graft alone for treatment of alveolar cleft. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;39(12):1175-1180.
 21. Huo YL, Zhang L, Wang JH, Li H, Xing JF, Sun ZG, Lu LB, Liu YH. Comparison of autogenous ilium spongy bone combined with human decalcified dentinal matrix in alveolar process cleft bone grafting. *J Pract Stomatol* 2009;25:548-552.
 22. MacIsaac ZM, Alex Rottgers S, Davit AJ, Ford M, Losee JE, Kumar AR. Alveolar reconstruction in cleft patients: Decreased morbidity and improved outcomes with supplemental demineralized bone matrix and cancellous allograft. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2012;130(3):625-632.
 23. Kaya Y, Yalim M, Bahçecitapar M, Balos K. Comparison of applying particulate demineralized bone matrix (DBM), putty DBM and open flap debridement in periodontal horizontal bone defects. A 12-month longitudinal, multi-center, triple-blind, split-mouth, randomized, controlled clinical study. Part 1 - Clinical and radiographic evaluation. *Journal of Oral Rehabilitation* 2009;36(7):524-534.
 24. Peled M, Aizenbud D, Horwitz J, Machtei EE. Treatment of osseous cleft palate defects: A preliminary evaluation of novel treatment modalities. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2005;42(4):344-348.
 25. Deng YQ, Zheng CS, Liang ZG. The clinic study of autogenous bone grafting in unilateral cleft alveolar repair with Bio-Gide biomaterials. *J Clin Stomatol* 2007;23:481-482.
 26. Liu LQ, Ma L. The use of heterogeneous acellular dermal matrix in alveolar bone grafting of cleft lip and palate. *Beijing J Stomatol* 2012;20:338-340.
 27. Li ZQ, Ai WJ, Liu SG. Clinical application of absorbable collagen bio-membrane to the bone graft repair of alveolar cleft. *Chin J Pract Stomatol* 2012;5:41-43.
 28. Shen N, Li J, Tang ZB, Jiang RL, Chen W. The clinic application of absorbable collagen bio-membrane in bone graft repair of alveolar cleft. *J Minim Invasive Med* 2010;5:317-318.
 29. Clavijo-Alvarez JA, Vecchione L, DeCesare G, Irwin C, Smith DM, Grunwaldt LJ, Losee JE. Autologous bone grafting with adjunctive use of acellular dermal matrix for alveolar cleft defects: Early outcomes. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2010;47(2):116-121.
 30. Kubota Y, Shirasuna K. The use of free-periosteum for secondary bone grafting to the maxillary alveolar clefts. *Annals of Plastic Surgery* 2005;55(6):599-602.
 31. Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2008;2(1):1-13.
 32. Yuan K, Lai Q, Qi C, Guo X, Shi R, Xu X, Wei F. Clinical study of bioglass for repairing alveolar cleft. *Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai journal of stomatology* 2004;13(5):465-468.
 33. Chen RC, Chen XP, Cai JY, Liu DY, Liang C. Screw conveying characteristics of granular coal from screw conveyor. *Meitan Xuebao/Journal of the China Coal Society* 2012;37(1):154-157.
 34. Benlidayi ME, Tatli U, Kurucu M, Uzel A, Oztunc H. Comparison of bovine-derived hydroxyapatite and autogenous bone for secondary alveolar bone grafting in patients with alveolar clefts. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;70(1):e95-e102.
 35. Herford AS, Boyne PJ, Rawson R, Williams RP. Bone Morpho-

참 고 문 헌

- genetic Protein-Induced Repair of the Premaxillary Cleft. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;65(11):2136-2141.
36. Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, Bradley JP. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2008;121(1):209-217.
 37. Alonso N, Tanikawa DYS, Freitas RDS, Canan Jr L, Ozawa TO, Rocha DL. Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients. *Tissue Engineering - Part C: Methods* 2010;16(5):1183-1189.
 38. Canan LW, Da Silva Freitas R, Alonso N, Tanikawa DYS, Rocha DL, Coelho JCU. Human bone morphogenetic protein-2 Use for maxillary reconstruction in cleft lip and palate patients. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012;23(6):1627-1633.
 39. Neovius E, Lemberger M, Docherty Skogh A, Hilborn J, Engstrand T. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2013;66(1):37-42.
 40. Trujillo RL, Kadioglu O, Currier GF, Smith KS, Yetkiner E. Volumetric cleft changes in treatment with bone morphogenetic protein/ β -tricalcium phosphate versus grafts from the iliac crest or symphysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018;76(9):1991-1997.
 41. Hammoudeh JA, Fahradyan A, Gould DJ, Liang F, Imahiyebo T, Urbinelli L, Nguyen JT, Magee W, Yen S, Urata MM. A comparative analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with a demineralized bone matrix versus iliac crest bone graft for secondary alveolar bone grafts in patients with cleft lip and palate: review of 501 cases. *Plastic and reconstructive surgery* 2017;140(2):318e-325e.
 42. Al-Ahmady HH, Abd Elazeem AF, Ahmed NE-mB, Shawkat WM, Elmasry M, Abdelrahman MA, Abderazik MA. Combining autologous bone marrow mononuclear cells seeded on collagen sponge with Nano Hydroxyapatite, and platelet-rich fibrin: Reporting a novel strategy for alveolar cleft bone regeneration. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2018;46(9):1593-1600.
 43. Du F, Wu H, Li H, Cai L, Wang Q, Liu X, Xiao R, Yin N, Cao Y. Bone marrow mononuclear cells combined with Beta-Tricalcium Phosphate granules for alveolar cleft repair: a 12-month clinical study. *Scientific reports* 2017;7(1):1-8.
 44. Pradel W, Lauer G. Tissue-engineered bone grafts for osteoplasty in patients with cleft alveolus. *Annals of Anatomy* 2012;194(6):545-548.
 45. Pinholt EM, Solheim E, Talsnes O, Larsen TB, Bang G, Kirkeby OJ. Revascularization of calvarial, mandibular, tibial, and iliac bone grafts in rats. *Annals of plastic surgery* 1994;33(2):193-197.
 46. KERWIN SC, LEWIS DD, ELKINS AD, OLIVER J, PECHMAN R, MCCARTHY RJ, HOSGOOD G. Deep-frozen allogeneic cancellous bone grafts in 10 dogs: a case series. *Veterinary Surgery* 1996;25(1):18-28.
 47. Sadove AM, Nelson CL, Eppley BL, Nguyen B. An evaluation of calvarial and iliac donor sites in alveolar cleft grafting. *Cleft Palate J* 1990;27(3):225-228; discussion 229.
 48. Kalk WW, Raghoobar GM, Jansma J, Boering G. Morbidity from iliac crest bone harvesting. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1996;54(12):1424-1429.
 49. Eufinger H, Leppänen H. Iliac crest donor site morbidity following open and closed methods of bone harvest for alveolar cleft osteoplasty. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2000;28(1):31-38.
 50. Baqain ZH, Anabtawi M, Karaky AA, Malkawi Z. Morbidity from anterior iliac crest bone harvesting for secondary alveolar bone grafting: an outcome assessment study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009;67(3):570-575.
 51. Matsa S, Murugan S, Kannadasan K. Evaluation of morbidity associated with iliac crest harvest for alveolar cleft bone grafting. *Journal of maxillofacial and oral surgery* 2012;11(1):91-95.
 52. Abyholm F, Bergland O, Semb G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery* 1981;15(2):127-140.
 53. Van der Meij A, Baart J, Prah-Andersen B, Valk J, Kostense P, Tuinzing D. Bone volume after secondary bone grafting in unilateral and bilateral clefts determined by computed tomography scans. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2001;92(2):136-141.
 54. Feichtinger M, Zemmann W, Mossböck R, Kärcher H. Three-dimensional evaluation of secondary alveolar bone grafting using a 3D-navigation system based on computed tomography: a two-year follow-up. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008;46(4):278-282.
 55. Cohen M, Figueroa AA, Haviv Y, Schafer ME, Aduss H. Iliac versus cranial bone for secondary grafting of residual alveolar clefts. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1991;87(3):423-427.
 56. Larossa D, Buchman S, Rothkopf DM, Mayro R, Randall P.

참 고 문 헌

- A comparison of iliac and cranial bone in secondary grafting of alveolar clefts. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995;96(4):789-797.
57. Kortebein MJ, Nelson CL, Sadove AM. Retrospective analysis of 135 secondary alveolar cleft grafts using iliac or calvarial bone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1991;49(5):493-498.
 58. Besly W, Booth PW. Technique for harvesting tibial cancellous bone modified for use in children. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1999;37(2):129-133.
 59. Baumhauer J, Pinzur MS, Donahue R, Beasley W, Digiovanni C. Site selection and pain outcome after autologous bone graft harvest. *Foot and Ankle International* 2014;35(2):104-107.
 60. Sivarajasingam V, Pell G, Morse M, Shepherd JP. Secondary bone grafting of alveolar clefts: A densitometric comparison of iliac crest and tibial bone grafts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2001;38(1):11-14.
 61. Freihofer HPM, Borstlap WA, Kuijpers-Jagtman AM, Voorsmit RACA, van Damme PA, Heidbüchel KLWM, Borstlap-Engels VMF. Timing and transplant materials for closure of alveolar clefts. A clinical comparison of 296 cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1993;21(4):143-148.
 62. Hogeman KE, Jacobsson S, Samäs KV. Secondary bone grafting in cleft palate: a follow up of 145 patients. *Cleft Palate Journal* 1972;9(1):39-42.
 63. Steinberg B, Padwa BL, Boyne P, Kaban L. State of the art in oral and maxillofacial surgery: Treatment of maxillary hypoplasia and anterior palatal and alveolar clefts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1999;36(4):283-291.
 64. Koole R. Ectomesenchymal mandibular symphysis bone graft: an improvement in alveolar cleft grafting? *The Cleft palate-craniofacial journal* 1994;31(3):217-223.
 65. Booij A, Raghoobar G, Jansma J, Kalk W, Vissink A. Morbidity of chin bone transplants used for reconstructing alveolar defects in cleft patients. *The Cleft palate-craniofacial journal* 2005;42(5):533-538.
 66. Andersen K, Nørholt S, Knudsen J, Küseler A, Jensen J. Donor site morbidity after reconstruction of alveolar bone defects with mandibular symphyseal bone grafts in cleft patients—111 consecutive patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014;43(4):428-432.
 67. Enemark H, Jensen J, Bosch C. Mandibular bone graft material for reconstruction of alveolar cleft defects: Long-term results. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2001;38(2):155-163.
 68. Koole R, Bosker H, van der Dussen FN. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1989;17(SUPPL. 1):28-30.
 69. Bähr W, Coulon JP. Limits of the mandibular symphysis as a donor site for bone grafts in early secondary cleft palate osteoplasty. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1996;25(5):389-393.
 70. Shirzadeh A, Rahpeyma A, Khajehahmadi S. A Prospective Study of Chin Bone Graft Harvesting for Unilateral Maxillary Alveolar Cleft During Mixed Dentition. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018;76(1):180-188.
 71. Weijjs WLJ, Siebers TJH, Kuijpers-Jagtman AM, Bergé SJ, Meijer GJ, Borstlap WA. Early secondary closure of alveolar clefts with mandibular symphyseal bone grafts and β -tricalcium phosphate (β -TCP). *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;39(5):424-429.