

PHẪU THUẬT GHÉP XƯƠNG Ổ RĂNG BẰNG VẬT LIỆU GHÉP TỔNG HỢP: ĐÁNH GIÁ THỂ TÍCH QUA DỮ LIỆU HÌNH ẢNH CẮT LỚP VI TÍNH CHỤM TIA HÌNH NÓN

● Lâm Hoài Phương* ● Bùi Hoàng Minh ● Phan Huỳnh An

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đánh giá hậu phẫu sau ghép xương ổ răng bằng vật liệu tổng xác định tỉ lệ thành công trong phẫu thuật ghép xương ổ răng. Nghiên cứu này đánh giá thể tích khe hở xương ổ răng một cách bán tự động dựa trên dữ liệu phim Conebeam-CT với sự hỗ trợ của phần mềm Mimics 21 – Materialise. Có 20 bệnh nhân dị tật khe hở xương ổ răng một bên Tuổi trung bình: $11,75 \pm 2,73$ được chụp phim Conebeam-CT và thực hiện đo đặc thể tích khe hở xương ổ trước, sau phẫu thuật bởi một nghiên cứu viên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lần đo. Nghiên cứu này cho thấy phương pháp đánh giá thể tích xương trên khe hở xương ổ răng là một phương pháp chính xác hiệu quả và thực tế giúp cho bác sĩ lâm sàng tiên lượng khối lượng xương cần ghép trước phẫu thuật và tiên lượng được kết quả lành xương ghép sau phẫu thuật, Mục tiêu của đề tài :1-Mô tả thiếu hồng xương ổ răng trên bệnh nhân khe hở môi -vòm miệng 1 bên qua phim cone beam CT. 2- Đánh giá hiệu quả thể tích xương sau phẫu thuật ghép xương ổ răng trên phim cone beam CT.

Từ khóa: khe hở xương ổ răng, vật liệu ghép tổng hợp, cắt lớp vi tính chùm tia hình nón, đánh giá thể tích

ALLOPLASTIC MATERIALS BONE GRAFT FOR RECONSTRUCTION OF ALVEOLAR CLEFT: VOLUMETRIC ASSESSMENT WITH CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

● Lam Hoai Phuong ● Bui Hoang Minh ● Phan Huynh An

ABSTRACT

Preoperative evaluation of alveolar cleft is an essential and important stage for success in alveolar cleft bone graft surgery. This study proposes a semi-automatic method of assessing alveolar cleft volume based on conebeam-CT film data with the support of Mimics 21 - Materialize software. There were 18 patients with unilateral alveolar cleft with the mean age of $11,75 \pm 2,73$ having Conebeam-CT film and measuring the volume of alveolar cleft

This study demonstrates that the presented alveolar cleft volume assessment method is a fast, effective and practical method for the clinician.

Keywords: alveolar cleft, alloplastic materials, cone beam computed tomography, volumetric assessment

1. GIỚI THIỆU

KHXOR là thiếu hồng xương hàm trên bẩm sinh khu trú ở vùng răng trước, trên bệnh nhân. khe

Tác giả liên hệ: PGS.TS.BS Lâm Hoài Phương, Email: phuonghl1@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 05/09/2022; Ngày nhận bản sửa: 25/10/2022; Ngày duyệt đăng: 20/11/2022)

hở môi – vòm miệng. Đây là dị tật phổ biến xếp hàng thứ hai trong các dị tật bẩm sinh [1], với tỉ lệ mắc phải là 1:700 trẻ mới sinh, trong đó 75% cá thể có hiện diện khe hở xương ổ răng [2]. KHXOR không được điều trị ghép xương có thể dẫn đến lỗ thông miệng – mũi, ảnh hưởng đến phát âm, thiếu sản xương hàm trên, thiếu khung xương nâng đỡ cho răng, răng chen chúc gây bất cân xứng khuôn mặt [3]. Từ những năm 1970, các báo cáo đầu tiên về phẫu thuật ghép xương ổ răng (PTGXOR) đã được ghi nhận trong y văn và dần trở thành phương pháp phổ biến để điều trị KHXOR [3]. Cho đến ngày nay, có nhiều vật liệu xương ghép đã và đang được áp dụng tuy nhiên xương xộp mào chậu tự thân vẫn là chuẩn vàng trong PTGXOR [4 - 5].

Khi lên kế hoạch thực hiện PTGXOR, đánh giá được độ lớn của vùng xương thiếu hổng cũng như cấu trúc của vùng xương quanh khe hở là chìa khóa để đạt được kết quả phẫu thuật tối ưu [6], đồng thời đánh giá thể tích xương lành sau phẫu thuật là yếu tố cần thiết giúp cho các bác sĩ lâm sàng dễ dàng lên kế hoạch và tiên lượng được thể tích xương cần sử dụng và đánh giá được kết quả sau phẫu thuật. Trước khi có sự xuất hiện của các hình ảnh chẩn đoán ba chiều, các phim hai chiều thường được sử dụng để đánh giá KHXOR trước phẫu thuật [7], sau phẫu thuật. Tuy nhiên các phim hai chiều có nhiều giới hạn như biến dạng hình ảnh, chồng lấp các cấu trúc giải phẫu, cho kết quả sai biệt so với thực tế lên đến 21,4% [8]. Ngoài ra việc ước lượng thể tích thiếu hổng xương cũng như khảo sát cấu trúc xương xung quanh khe hở và khảo sát thể tích xương lành theo từng lát cắt chỉ có thể thể hiện trên hình ảnh chẩn đoán ba chiều. Do đó, sự xuất hiện của cone-beam CT (CBCT), với liều bức xạ thấp hơn khoảng 15 lần so với phim CT thông thường, đồng thời cung cấp được hình ảnh chẩn đoán ba chiều chất lượng cao và giải quyết được hầu hết các giới hạn của phim hai chiều, dần được áp dụng để đánh giá KHXOR. Phân tích phim CBCT trước, sau phẫu thuật có thể giúp bác sĩ ước tính được lượng vật liệu ghép cần thiết cho PTGXOR và đánh giá kết quả thể tích lành xương sau phẫu thuật. Điều này giúp giảm sang chấn vùng cho xương, giảm thời gian phẫu thuật, giảm nguy cơ biến chứng, bên cạnh đó, giúp làm giảm chi phí đối với các trường hợp ghép xương nhân tạo, và đánh giá kết quả lành thương xương.

Dù có nhiều ưu điểm, CBCT hiện vẫn chưa có tiêu chuẩn chung về (1) thông số ghi nhận hình ảnh (kV, mA, FOV, kích cỡ voxel, và thời gian chiếu xạ), và (2) thông số tái tạo hình ảnh (định dạng lưu trữ, mốc giải phẫu giới hạn, tham số áp dụng, và cách thức xác định vùng thiếu hổng xương [9]. Khi không có các tiêu chuẩn rõ ràng, khả năng tái lập của phương pháp đo là rất thấp và các nghiên cứu khó có thể so sánh với nhau để thực hiện các phân tích gộp. Vì vậy nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá phương pháp đo đặc bán tự động thể tích KHXOR trước phẫu thuật bằng phần mềm Mimics 21 – Materialise, đồng thời cung cấp thông tin về thể tích KHXOR trung bình trước phẫu thuật và đánh giá thể tích xương sau phẫu thuật.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu chọn 20 bệnh nhân dị tật KHXOR một bên được chụp phim CBCT trước phẫu thuật ghép xương ổ răng từ tháng 8/2021 đến tháng 8/2022 tại Bệnh viện Chuyên khoa Răng Hàm Mặt Mỹ Thiện. Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật tạo hình môi, tạo hình vòm thì đầu. Các bệnh nhân không có các hội chứng toàn thân, hội chứng sợ mặt, bệnh nhân chưa từng ghép xương ổ răng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phẫu thuật

- Gây tê tại chỗ bằng Lidocain 2%/Epinephrine 1/100000 niêm mạc, nước mặt ngoài, mặt trong và niêm mạc nền mũi.

- Ở phía môi, các vạt nướu màng xương được bắt đầu từ hai đường rạch dọc hai bên khe hở, tiếp đó đi qua khe nướu của răng bên cạnh khe hở và tiếp tục trong vùng nướu dính, cách nướu viền từ 2 đến 3 mm. Giới hạn phía xa của vạt là mặt gần của răng cối lớn thứ nhất, ở trường hợp khe hở rộng, đường rạch có thể được kéo dài đến mặt xa răng cối lớn thứ nhất. Giới hạn phía gần của vạt là mặt xa của răng cửa giữa bên lành.

- Các đường rạch được bóc tách lên đến tiếp nối nướu niêm mạc. Nếu phía khẩu cái bị hở, các vạt nướu màng xương sẽ được thiết kế theo kiểu bản lề xuất phát từ mô mềm bao phủ các thành bên của khe hở. Vạt phía nền mũi cũng được đóng tương tự bằng cách bóc tách vạt bản lề dọc theo hốc mũi. Các vạt phía nền mũi và khẩu cái được khâu bằng mũi khâu đơn với chỉ Vicryl 4-0. Đặc biệt, đỉnh của hình chóp là nơi gặp nhau của vạt nền mũi và vạt khẩu cái được đóng kín bằng cách khâu dính hai vạt này với nhau.

- Màng ghép và xương ghép sẽ được nhồi vào vùng thiếu hồng xương theo thứ tự: lót phía nền mũi và khẩu cái, xương ghép được nhồi nén vào vùng thiếu hồng và cuối cùng là 1 màng được lót mặt ngoài vùng ghép.

- Cuối cùng, vạt phía môi có thể được giảm căng bằng đường rạch màng xương và khâu đóng bằng mũi khâu đệm ngang và các mũi khâu đơn với chỉ Vicryl 4-0.

Tất cả bệnh nhân được chụp CBCT bằng máy Orthophos SL 3D – Dentsply Sirona với FOV 11 cm x 10 cm, thời gian chụp 13 giây, 60-90 kV và 3-16 mA. Hình ảnh chẩn đoán được tái tạo thành chuỗi tập tin định dạng DICOM. Chuỗi tập tin này được phân tích với phần mềm Mimics 21.0 hai lần cách nhau 4 tuần bởi một nghiên cứu viên duy nhất với các bước được miêu tả như sau:

Bước 1: Xác định các điểm mốc và mặt phẳng giới hạn theo Bảng 1 nhằm xác định giới hạn trên – dưới của KHXOR (Hình 1).

Bước 2: Xác định thang xám phù hợp cho vùng xương và răng quanh khe hở nhằm xác định giới hạn gần – xa của KHXOR.

Bước 3: Xác định giới hạn ngoài trong của KHXOR trên các lát cắt ngang dựa trên bờ xương quanh khe hở và ống cửa (Hình 2).

Bước 4: Dựa vào các giới hạn theo ba chiều không gian, phần mềm giúp giả lập hình ảnh của KHXOR và tính toán thể tích của KHXOR (Hình 3).

2.3. Thể tích thể tích xương thiếu hồng trước phẫu thuật

Thể tích xương thiếu hồng (khe hở xương ổ răng) trước phẫu thuật được đo bằng dữ liệu hình ảnh CBCT qua xử lý của phần mềm Mimics. Đơn vị sử dụng: mm³, được làm tròn đến số thứ hai sau dấu phẩy.

2.4. Phương pháp đo

B0: “Import” dữ liệu CBCT trước mổ dưới dạng file DICOM vào Mimics

B1: Sử dụng chức năng “Segment” để tạo hình khối 3D vùng xương hàm trên cần khảo sát. Cụ thể:

- “Crop Mask”, giới hạn vùng làm việc.
 - Trên: Lỗ dưới ổ mắt bên bệnh.
 - Dưới: Rìa cắn răng cửa giữa vãnh viễn hàm trên bên bệnh.
 - Sau: Phía xa răng cối lớn I hàm trên bên bệnh.
 - Trước, phải, trái: Theo giới hạn mặc định của hình ảnh CBCT.
- “New Mask”, thiết lập giới hạn dưới: 310 HU, giới hạn trên: 3071 HU.

- “Calculate part” từ Mask vừa tạo để dựng khối 3D.
- “Split part” và giữ lại khối xương lớn để loại bỏ xảo ảnh.

B2: Sử dụng chức năng “Analyze”, đánh dấu các điểm chuẩn và mặt phẳng khảo sát theo tác giả Linderup (. Cụ thể: “Point”, “Plane” đánh dấu các điểm và mặt phẳng tham chiếu như “Create reslice plane” thiết lập lát cắt theo mặt phẳng.

B3: Vẽ giới hạn ngoài trong của khe hở.

● “Edit Masks”, chọn hình “Rectangle”, kích thước chiều ngoài trong 5mm, vẽ giới hạn khe hở dựa vào đường viền ngoài của hai mảnh xương hàm trên theo từng lát cắt từ [Y-duoi] đến [Y-tren]. Bằng cách này sẽ thu được kết quả là một khối giả lập có chiều ngoài trong đồng nhất là 5mm.

- “Calculate part” từ Mask vừa tạo để dựng khối 3D.

B4: Sử dụng chức năng “Boolean” để tạo khối 3D của vùng KHXOR.

B5: Tính thể tích KHXOR ($V_{\text{trước}}$) bằng chức năng “Properties”.

Thời điểm đánh giá: Trước phẫu thuật.

2.5. Tỷ lệ xương lấp đầy

Tỷ lệ xương lấp đầy sau phẫu thuật được đo bằng dữ liệu hình ảnh CBCT qua xử lý của phần mềm Mimics. Đơn vị sử dụng: %, được làm tròn đến số thứ hai.

Thực hiện đo thể tích xương thiếu hồng sau phẫu thuật bằng phương pháp tương tự như đo trước phẫu thuật. Tỷ lệ xương lấp đầy là kết quả của phép tính:

$$\frac{V_{\text{trước}} - V_{\text{sau}}}{V_{\text{trước}}}$$

Thời điểm đánh giá: Sau phẫu thuật 3 tháng, 6 tháng

Bảng 1. Các điểm mốc giải phẫu và mặt phẳng tham chiếu

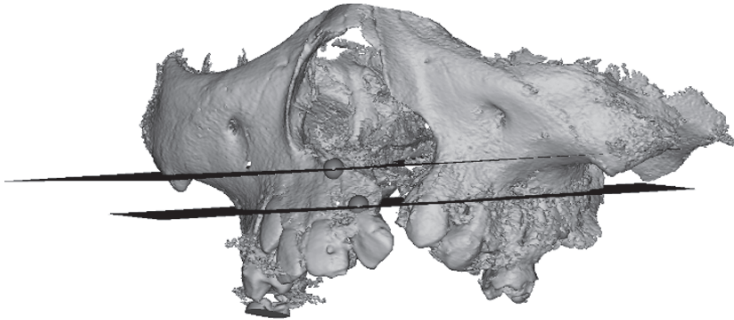
Điểm mốc	Định nghĩa
GMT	Điểm gai mũi trước
GMT-3	Điểm cách gai mũi trước 3mm về phía dưới
CEJ	Điểm thấp nhất của đường nối men xê măng mặt ngoài răng cửa giữa bên bệnh
LKCL-p	Lỗ khẩu cái lớn phải
LKCL-t	Lỗ khẩu cái lớn trái
Mặt phẳng	
[Y-duoi]	Tạo bởi CEJ + LKCL-p + LKCL-t, là mặt phẳng giới hạn dưới của KHXOR
[Y-tren]	Song song với [Y-duoi] đi qua GMT-3, là mặt phẳng giới hạn trên của KHXOR

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

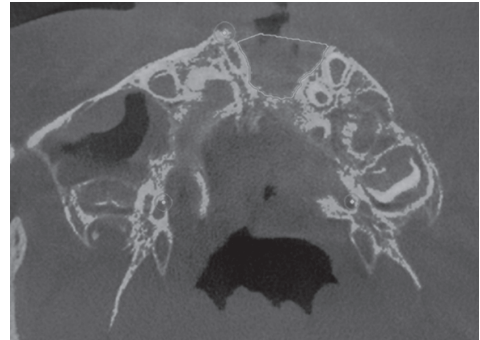
Sự liên quan của tuổi, giới tính, sự hiện diện của khe hở vòm với thể tích KHXOR cũng được xác định bằng phân tích tương quan Pearson và kiểm định t-test độc lập. Đồng thời, độ tin cậy của phương pháp đo đặc thể tích khe hở được xác định bằng hệ số tương quan nội lớp của hai lần đo.

3. KẾT QUẢ

Các biến số về dịch tể được trình bày ở Bảng 2. Phân tích tương quan Pearson cho thấy thể tích khe hở và tuổi không có sự liên quan tuyến tính ($P = 0,325$). Sự liên quan của bên trái, phải không ảnh hưởng lên thể tích khe hở ($P > 0,05$). Tuy nhiên giới và sự liên quan với khe hở vòm ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên thể tích khe hở xương ổ răng ($P < 0,05$). Thể tích khe hở xương ổ răng trung bình là $0,903 \pm 0,222 \text{ cm}^3$.



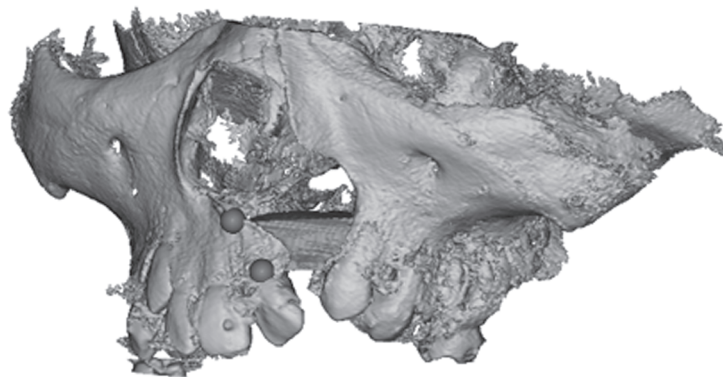
Hình 1. Mặt phẳng giới hạn trên và giới hạn dưới của khe hở xương ổ răng



Hình 2. Xác định giới hạn ngoài trong và gần xa của khe hở xương ổ răng bằng sự hỗ trợ của phần mềm

Bảng 2. Các biến số dịch tể

Tuổi	11,75 ± 2,73
Tỉ lệ nam : nữ	7:13
Tỉ lệ bên trái : bên phải	13:5
Tỉ lệ có : không có khe hở vòm	9:9



Hình 3. Thiếu hụt xương được giả lập bằng phần mềm (khối màu hồng)

Bảng 3. Thể tích khe hở xương ổ răng trước ,sau phẫu thuật 3,6 tháng

	Thể tích xương thiếu hụt (cm^3)	Tỉ lệ xương lấp đầy $(V_{\text{trước}} - V_{\text{sau}}) / V_{\text{trước}}$
Trước phẫu thuật	0,920 ± 0,197	
Sau phẫu thuật 3 tháng	0,183 ± 0,140	80.10%
Sau phẫu thuật 6 tháng	0,301 ± 0,156	67.28%

Độ nhất quán của phương pháp đo được thể hiện qua hệ số tương quan nội lớp 0,94 cho thấy độ tin cậy và khả năng tái lập cao của phương pháp đo thể tích KHXOR trước phẫu thuật bằng phần mềm Mimics. Thời gian đo trung bình là $9,75 \pm 1,06$ phút (lần đo 2).

4. BÀN LUẬN

Để đảm bảo thành công cho một phẫu thuật ghép xương ổ răng, ngoài các đánh giá lâm sàng như tính chất mô mềm, tình trạng các răng quanh khe hở, khả năng vệ sinh răng miệng,... thể tích khe hở xương ổ răng, hay còn được gọi là thể tích xương thiếu hồng, cũng cần được ước lượng trước phẫu thuật. Đây sẽ là cơ sở cho phẫu thuật viên quyết định lượng vật liệu ghép cần chuẩn bị. Tuy công cụ và quy trình đánh giá là khác nhau giữa các nghiên cứu, một tổng quan hệ thống tổng hợp 23 nghiên cứu đã báo cáo thể tích trung bình của khe hở xương ổ răng là $0,89 \pm 0,33 \text{ cm}^3$ khá tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, $0,920 \pm 0,197 \text{ cm}^3$. Khi so sánh với các nghiên cứu cùng sử dụng phần mềm Mimics để khảo sát, Chúng tôi tìm thấy sự tương đồng ở nghiên cứu của Linderup (2016), Kilinc (2017) và Saruhan (2017) với thể tích được báo cáo lần lượt là $0,934 \pm 0,296 \text{ cm}^3$, $0,963 \pm 0,172 \text{ cm}^3$, $0,98 \pm 0,33 \text{ cm}^3$. Tuy nhiên, nghiên cứu của Chen (2018) ghi nhận thể tích xương thiếu hồng trung bình là $1,811 \pm 0,817 \text{ cm}^3$, cao gần gấp đôi so với các nghiên cứu khác. Sự khác biệt của nghiên cứu này có thể xuất phát từ cỡ mẫu nhỏ, việc xác định các điểm mốc và mặt phẳng giới hạn chưa được báo cáo rõ ràng, đồng thời tác giả sử dụng hình ảnh CT thay vì CBCT như nghiên cứu của chúng tôi.

Việc đánh giá tỷ lệ kích thước mảnh xương ghép so với mức xương lý tưởng đã được áp dụng từ giai đoạn sơ khai của PTGXOR. Một tiêu chuẩn được đặt ra để xác định mức độ thành công của phẫu thuật đó là xương ghép cần đạt ít nhất 75% kích thước lý tưởng để đảm bảo sự thành công của các điều trị phục hình và chỉnh hình. Vào thời kỳ này, hình ảnh chẩn đoán đa số được thực hiện bằng các hình ảnh thường quy như phim toàn cảnh, phim quanh chóp, và phim mặt nhai. Tuy nhiên việc sử dụng hình ảnh hai chiều để đánh giá một cấu trúc không gian như xương ổ răng luôn tồn tại những hạn chế. Thực tế ghi nhận việc đánh giá PTGXOR bằng phim thường quy cho kết quả sai lệch từ 17% đến 25% so với lâm sàng. Các vấn đề này dần được cải thiện khi ứng dụng hình ảnh ba chiều như CT và CBCT trong đánh giá PTGXOR. Bên cạnh khả năng đo đạc theo các chiều không gian, các phần mềm hiện nay còn hỗ trợ nhà lâm sàng trong việc ước lượng thể tích từ dữ liệu hình ảnh ba chiều. Những giá trị này sẽ giúp nhà lâm sàng đánh giá một cách toàn diện và chuẩn xác kết quả phẫu thuật.

Nhiều nỗ lực đã được thực hiện để tìm ra tiêu chuẩn đánh giá chính xác PTGXOR thông qua hình ảnh CBCT. Ngày nay, các tác giả tán đồng việc sử dụng tỷ lệ xương lấp đầy để đánh giá hiệu quả phẫu thuật vì những lý do sau. Thứ nhất, KHXOR là một cấu trúc rất biến đổi về mặt hình dạng giải phẫu và kích thước, việc sử dụng một tỉ lệ giúp phần nào quy đồng được tình trạng trước phẫu thuật của từng trẻ qua đó ưu tiên đánh giá thay đổi hậu phẫu so với tiền phẫu và sự tiêu ngót của mảnh xương ghép theo thời gian. Lý do thứ hai đó là việc đo thể tích của phần mềm chủ yếu dựa vào sự khác biệt về giá trị thang xám giữa vùng thể tích cần đo với các vùng xung quanh. Mảnh xương ghép có xu hướng chuyển hoá thành xương tự thân, mật độ xương giữa hai cấu trúc này dần trở nên giống nhau theo thời gian, vì vậy việc phân biệt xương ghép với vùng xương xung quanh ở các giai đoạn sau phẫu thuật là rất khó khăn và thiếu chính xác. Các tác giả cho rằng việc ước lượng trực tiếp thể tích thiếu hồng sau phẫu thuật là thuận lợi hơn và từ đó tính toán gián tiếp ra tỉ lệ xương lấp đầy sau phẫu thuật sẽ cho kết quả ít sai sót hơn. Từ những lập luận như vậy, tỷ lệ xương lấp đầy sau phẫu thuật dần trở thành tiêu chuẩn mới để đánh giá sự thành công của PTGXOR.

Nhóm nghiên cứu ghi nhận là độ biến thiên của tỷ lệ xương lấp đầy 6 tháng sau phẫu thuật là rất đáng kể (46.2% đến 85.5%) giữa các nghiên cứu. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu được cho là

do sự thiếu đồng nhất về phương pháp thiết kế nghiên cứu (tuổi, vật liệu ghép) và phương pháp đo đạc (độ dày lát cắt, các điểm mốc giải phẫu tham chiếu, phần mềm và cách thức đo đạc,...). Một tổng quan hệ thống và phân tích meta đã báo cáo tỷ lệ xương lấp đầy 1 năm sau PTGXOR bằng XXMC trung bình đạt 63.38%. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận tỷ lệ xương lấp đầy trung bình tại thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật là $68.20 \pm 13.68\%$ nhưng khi đánh giá riêng nhóm trẻ dưới 12 tuổi, tỷ lệ này lên đến 73.98%. Như đã đề cập ở phần bàn luận về tuổi và tỷ lệ hình thành xương răng trước phẫu thuật, yếu tố tuổi bệnh nhân tại thời điểm phẫu thuật là một yếu tố quan trọng, đóng vai trò then chốt ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Bên cạnh đó một số báo cáo gần đây về việc thực hiện kỹ thuật tạo hình nướu – màng xương, vào thời điểm trẻ bắt đầu vào giai đoạn răng hỗn hợp cho kết quả rất khả quan.

5. KẾT LUẬN

Sử dụng cone beam CT với phần mềm để đo đạc bán tự động thể tích KHXOR là phương pháp tin cậy, nhanh chóng, dễ thực hiện trong việc ước lượng thể tích KHXOR từng bệnh nhân khe hở môi-vòm 1 bên trước phẫu thuật từ đó gia tăng khả năng tiên lượng và đánh giá tỷ lệ xương lấp đầy trên khe hở sau phẫu thuật ghép xương ổ răng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R.J. Fonseca *et al.*, *Oral and maxillofacial surgery*, vol. 3, Elsevier, 2018.
- [2] J. Guo *et al.*, “Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate”, *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 6, p. Cd008050, 2011.
- [3] A. de Ruiter *et al.*, “Micro-structured beta-Tricalcium Phosphate for repair of the alveolar cleft in cleft lip and palate patients: A pilot study”, *Cleft Palate Craniofac J*, vol. 52, no. (3), pp. 336-40, 2015.
- [4] N.G. Janssen *et al.*, “Tissue engineering strategies for alveolar cleft reconstruction: a systematic review of the literature”, *Clin Oral Investig*, vol. 18, no. 1, pp. 219-26, 2014.
- [5] O. Bergland, G. Semb, and F.E. Abyholm, “Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment”, *Cleft Palate J*, vol. 23, no. 3, pp. 175-205, 1986.
- [6] F.E. Abyholm, O. Bergland, and G. Semb, “Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients”, *Scand J Plast Reconstr Surg*, vol. 15, no. 2, pp. 127-40, 1981.
- [7] X. Yu, R. Guo, and W. Li, “Comparison of 2- and 3-dimensional radiologic evaluation of secondary alveolar bone grafting of clefts: a systematic review”, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, vol. 130, no. 4, pp. 455-463, 2020.
- [8] R. Spin-Neto *et al.*, “Exploring CBCT-based DICOM files. A systematic review on the properties of images used to evaluate maxillofacial bone grafts”, *J Digit Imaging*, vol. 24, issue 6, pp. 959-66, 2011.