

Απορροφήσιμες και μη απορροφήσιμες μεμβράνες στην κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση. Κλινική, ιστολογική, ακτινογραφική και βιοχημική άποψη. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Π. ΧΑΖΗΣΑΒΒΑΣ¹, Β. ΚΑΛΑΡΟΥΤΗ², Λ. ΤΣΑΛΙΚΗΣ³,
Εργαστήριο Προληπτικής Οδ/κής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Τμήμα Οδ/κής Α.Π.Θ.

Absorbable and non- absorbable membranes used in guided bone regeneration: Clinical, histological, radiografical and biochemical point of view. A literature review

P. CHATZISAVVAS¹, B. KALAROUTI², L. TSALIKIS³
Department of Preventive Dentistry, Periodontology and Implant Biology, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Η κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση επιτρέπει την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε θέσεις που δεν προβλέπονταν στο αρχικό χειρουργικό πρωτόκολλο. Το μέσο, με το οποίο επιτυγχάνεται η εκλεκτική αποίκηση των βλαβών με οστεογεννητικά κύτταρα, είναι τα διάφορα είδη μεμβρανών.

Οι μη απορροφήσιμες μεμβράνες έχουν, τεκμηριωμένα, αποδείξει την ικανότητα τους να προάγουν την οστική ανάπτυξη. Ωστόσο, τα υψηλά ποσοστά αποκάλυψής τους και, κυρίως, η ανάγκη δεύτερης επέμβασης για την απομάκρυνσή τους, οδήγησαν στην αναζήτηση απορροφήσιμων υλικών.

Οι μεμβράνες κολλαγόνου εμφανίζουν αξιόλογες ιδιότητες και παρουσιάζουν ικανοποιητικά ποσοστά οστικής πλήρωσης σε ευνοϊκές βλάβες, ενώ σε άλλες περιπτώσεις κρίνεται αναγκαία η υποστήριξή τους από μοσχευτικό υλικό.

Οι μεμβράνες από συνθετικά πολυμερή, παρά την ευκολία στους χειρισμούς, την άριστη εφαρμογή τους και την ικανοποιητική ακαμψία που παρουσιάζουν, αμφισβητούνται από ορισμένους ερευνητές ως προς τον χρόνο στον οποίο απορροφώνται και το περιβάλλον που δημιουργούν τα προϊόντα αποδόμησής τους.

Τέλος, η επιτυχία της Κ.Ο.Α φαίνεται να επηρεάζεται καθοριστικά από την ταυτόχρονη ή μη εφαρμογή οστικού μοσχεύματος, από την αρχική σταθερότητα της μεμβράνης και το είδος της αρχικής σύγκλεισης του τραύματος, καθώς και από τη θέση εφαρμογής της.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει κλινικές, ιστολογικές, ακτινογραφικές και βιοχημικές μελέτες που καταδεικνύουν το βαθμό καταλληλότητας των διαφόρων υλικών που χρησιμοποιούνται ως μεμβράνες στην Κ.Ο.Α.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Απορροφήσιμες και μη απορροφήσιμες μεμβράνες, κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση, κλινικές και ιστολογικές παράμετροι.

Summary

Guided bone regeneration has made the placement of implants possible in sites which were not a part of the original implant protocol. Based on the concept that most tissues are capable of self-reconstitution under appropriate conditions, GBR promotes the increase of osteoblastic proliferation and synthesis of bone matrix by preventing access of gingival connective tissue and epithelial cells to the implant surface.

Several materials have been tested for their effectiveness as barrier membranes in GBR. The vast majority of GBR reports have discussed the successful use of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE), a non absorbable barrier, either alone or in combination with a bone replacement graft. The ePTFE membranes are rigid, occlusive and have space maintaining capacity, characteristics which are considered necessary for a successful outcome. However, the high rates of membrane exposure, due to flap sloughing, and mainly the requirement for a second surgical procedure for retrieval have led research to absorbable materials.

Collagen membranes possess unique properties making them ideal for GBR procedures. As collagen is a hemostatic agent, it may facilitate initial clot formation and promote clot stabilization and maturation. Collagen membranes are well tolerated by patients and they do not elicit an antibody response. They have shown slow absorption, especially, when chemically treated, and they provide the time for the cells capable for regeneration to be established at the wounded site. Collagen membranes can easily be manipulated and adapted and in most cases their use in

KEY WORDS: Absorbable and non-absorbable membranes; clinical and histological parameters; guided bone regeneration

Στάλθηκε στις 24.9.2003. Εγκρίθηκε στις 30.10.2003.

¹ Χειρουργός Οδοντίατρος

² Φοιτήτρια Οδοντιατρικής

³ Επίκ. Καθηγητής

Received on 24th Sept., 2003. Accepted on 30th Oct., 2003.

¹ DDS

² Undergraduate student

³ DDS, Dr.med.dent., Assistant Professor

GBR procedures results in very favourable amounts of regenerated bone. However, due to lack of rigidity they have to be supported by some kind of bone graft, when placed at large defect sites.

Contradictory results derive from experimental and clinical studies as far as the other group of absorbable membranes, the polymer ones, is concerned. These barriers are easily manipulated; allow repair or modification if they are inaccurately trimmed, since additional material can be added to the existing barrier. Some of them have also demonstrated intrinsic antimicrobial properties. Finally, their consistency is hard and rigid, thus adding to their space maintaining capability. On the other hand, there are findings, which indicate that polymer membranes have occasionally given satisfactory results only in very favourable defects. Possible explanations for this may be the fast degradation observed as well as the fact that the inflammatory reaction induced by the process of membrane resorption is detrimental to bone healing.

Finally, other factors, apart from the membrane choice, appear to influence the success of GBR. The support of the membrane by bone graft, the fixation at the edges of the defect by resorbable or non-resorbable pins, the type of primary closure as well as the implant location and the placement timing, determine the quantity and quality of the regenerated bone.

The aim of this literature review is to present the recent clinical, radiographical, histological and biochemical results concerning the effectiveness of the barrier membranes used in GBR.

A. Εισαγωγή

Η χρήση των εμφυτευμάτων δίνει τη δυνατότητα για προσθετικές αποκαταστάσεις μεγαλύτερης σταθερότητας και συγκράτησης από τις παραδοσιακές κινητές, μερικές ή ολικές οδοντοστοιχίες και περιορίζει την άσκοπη αφαίρεση οδοντικής ουσίας που χρειάζονται οι ακίνητες εργασίες. Ταυτόχρονα, μακροπρόθεσμες έρευνες επιβεβαιώνουν την επιτυχή εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη^{1, 2}. Ως εκ τούτου, έγιναν προσπάθειες να αρθούν οι περιορισμοί στην τοποθέτησή τους που, συνήθως, οφείλονται σε εκτεταμένη οστική απώλεια.

Αναφορικά μ' αυτόν τον σκοπό, σημαντική υπήρξε η συμβολή της αρχής της κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης (Κ.Ο.Α), που πρωτοεφαρμόστηκε από τους Dahlin et al το 1988³, στηριζόμενη στα, ήδη, επιτυχή αποτελέσματα της κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης (Κ.Ι.Α) στις περιοδοντικές βλάβες. Η βασική αρχή είναι κοινή και στοχεύει στην εκλεκτική μετανάστευση στην περιοχή της βλάβης, μόνο των κατάλληλων μορφών των κυττάρων για την αναγέννηση των επιθυμητών ιστών, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη χρήση μεμβρανών, οι οποίες λειτουργούν ως φραγμός για τις άλλες βλαστικές μορφές. Η Κ.Ο.Α εξάλλου είναι βιολογικά απλούστερη τεχνική, καθώς έχει ως σκοπό την αναδημιουργία οστού, ενώ στην περίπτωση της

Κ.Ι.Α στόχος είναι η αναγέννηση οστού, οστεΐνης, η νέα πρόσφυση και ο σχηματισμός περιοδοντικού συνδέσμου σε δομική συνάφεια με τη δομή της ρίζας⁴. Επιπρόσθετα, η δυνατότητα χρήσης μοσχευμάτων για δημιουργία/ διατήρηση χώρου κάτω από τη μεμβράνη, τείνει να ενισχύσει τη θετική έκβαση της Κ.Ο.Α⁵.

Κατά συνέπεια, οι μεμβράνες που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία του περιοδοντίου μεταφέρθηκαν στο χώρο της χειρουργικής εμφυτευματολογίας, αποδίδοντας πολύ ευνοϊκά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, τα οποία διαπιστώνονται για περισσότερο από μια δεκαετία. Η επιτυχημένη εφαρμογή των μη απορροφήσιμων μεμβρανών, ιδιαίτερα αυτής του διασταλμένου πολυτετραφθοροαιθυλενίου, επιβεβαιωμένη από πλήθος ερευνητικών εργασιών⁶⁻²⁰, γρήγορα τις καθιέρωσε στη συνείδηση των κλινικών. Εντούτοις, η ανάγκη δεύτερης επέμβασης για την αφαίρεσή τους και τα ικανοποιητικά αποτελέσματα που παρουσίασαν, από νωρίς, τα απορροφήσιμα υλικά στην περιοδοντική θεραπεία^{21,22}, έδωσαν το έναυσμα για μελέτη της εφαρμογής τους στην Κ.Ο.Α με πλήθος νέων εργασιών²³⁻²⁸.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις πιο πρόσφατες ερευνητικές θέσεις ως προς το βαθμό καταλληλότητας των διαφόρων υλικών που χρησιμοποιούνται για μεμβράνες στην Κ.Ο.Α.

Παρουσίαση μη απορροφήσιμων μεμβρανών

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, βασικές αρχές για την επίτευξη ευνοϊκών αποτελεσμάτων από τις διαδικασίες της κατευθυνόμενης αναγέννησης, είναι η εκλεκτική είσοδος των κατάλληλων βλαστικών μορφών των κυττάρων και η διατήρηση επαρκούς πεδίου για τη δράση τους. Τα ανωτέρω υπαγορεύουν ότι τα υλικά που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό πρέπει να είναι άκαμπτα και να έχουν την ικανότητα διατήρησης χώρου²⁹. Τις παραπάνω ιδιότητες φαίνεται να πληρούν οι μη απορροφήσιμες μεμβράνες που χρησιμοποιήθηκαν από τα αρχικά στάδια εφαρμογής της μεθόδου και έχουν δεχθεί την πλέον εκτεταμένη μελέτη. Το κατά κόρον χρησιμοποιούμενο υλικό που αναφέρεται στο σύνολο της βιβλιογραφίας είναι το διασταλμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (expanded polytetrafluoroethylene) ePTFE (Gore-Tex), το οποίο έχει να παρουσιάσει (σ' όλα τα μοντέλα ελέγχου) πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα^{3,30-33}. Οι ePTFE μεμβράνες έχουν επιδείξει υψηλή βιοσυμβατότητα, χωρίς σημεία φλεγμονώδους αντίδρασης^{3,34-36}, ικανοποιούν την απαραίτητη ακαμψία, ενώ για τη διατήρηση του χώρου, όπου η μορφολογία της βλάβης δεν είναι ευνοϊκή, συχνά, χρειάζεται να ενισχύονται με καρφίδες σταθεροποίησης³⁷⁻³⁹. Επιπλέον εμφανίζουν καλή στεγανότητα που ευνοεί την ανενόχλητη ανάπτυξη των οστεογεννητικών κυττάρων και εμποδίζει τη διείσδυση ινώδους ιστού. Το

τελευταίο φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας, παρά το γεγονός ότι αναφέρεται η επίτευξη οστικής αναγέννησης ανεξάρτητα από την εισχώρηση ινώδους τμήματος κάτω από μεμβράνες ePTFE³¹. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη σταθερότητα των ιστών κάτω από την μεμβράνη και κατά συνέπεια στη διατήρηση του χώρου, αποτελέσματα που κλήθηκαν να πετύχουν οι μεμβράνες πολυτετραφθοροαιθυλενίου ενισχυμένες με τιτάνιο ή οι μεμβράνες τιτανίου Frios-bone-shield^{40,41}, που αποτελούν και τα εναλλακτικά χρησιμοποιούμενα μη απορροφήσιμα υλικά (Πίνακας I).

Παρά τα καλά αποτελέσματα που παρουσίασαν τα μη απορροφήσιμα υλικά, η ανάγκη δεύτερης επέμβασης για την αφαίρεσή τους, μ' ό,τι αυτή συνεπάγεται από άποψη οικονομικού και ψυχολογικού κόστους για τον ασθενή, οδήγησε, από νωρίς, τους ερευνητές στην αναζήτηση απορροφήσιμων υλικών. Επιπρόσθετα, η αποκάλυψη της μεμβράνης, προκαλούμενη από άλλοτε άλλης έκτασης κατάρρευση του κρημνού κατά τη διάρκεια της επούλωσης, έχει αποτελέσει συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή σχετιζόμενη με τη χρήση μη απορροφήσιμων μεμβρανών⁴². Η έκθεση αυτή, που αναφέρεται ότι συναντάται σε ποσοστά μέχρι και 31%⁴³, οδηγεί σε επικοινωνία με το στοματικό περιβάλλον, με αυξημένη πιθανότητα επιμόλυνσης και συγκριτικά λιγότερη οστική αναγέννηση (41% έναντι 96,6% σε μη εκτεθειμένες

μεμβράνες), όπως καταγράφει ο Simion et al (1994)⁴⁴ σε μελέτη τοποθέτησης άμεσων εμφυτευμάτων. Συνεπώς, από κλινικής άποψης ένα απορροφήσιμο υλικό μπορεί να ευνοήσει την επούλωση απλοποιώντας, παράλληλα, το χειρουργικό πρωτόκολλο.

Παρουσίαση απορροφήσιμων μεμβρανών

Δύο είναι οι κύριες κατηγορίες απορροφήσιμων μεμβρανών: οι μεμβράνες κολλαγόνου κυρίως ζωικής προέλευσης και εκείνες που έχουν σα βάση τα συνθετικά πολυμερή (κυρίως πολυμερή του λακτικού και του γλυκονικού οξέος). (Πίνακας I).

Η έρευνα για την αναζήτηση απορροφήσιμων μεμβρανών στράφηκε στο κολλαγόνο διότι αποτελεί πρωταρχικό δομικό συστατικό των ιστών του ανθρώπινου σώματος και εμφανίζει ορισμένες μοναδικές ιδιότητες. Η αιμοστατική του δράση και η δυνατότητα να διεγείρει την προσκόλληση αιμοπεταλίων, διευκολύνει τον σχηματισμό, τη σταθεροποίηση και την ωρίμανση του αρχικού αιμοπήγματος, γεγονός καθοριστικής σημασίας για τη μετέπειτα επούλωση⁴⁵. Επίσης, εμφανίζει χαμηλή αντιγονικότητα, γίνεται καλά ανεκτό από τον οργανισμό των ασθενών⁴⁶ ενώ, παράλληλα, δεν έχει αναφερθεί σε καμία περίπτωση εφαρμογής του σε Κ.Ι.Α. και Κ.Ο.Α. ανοσολογική αντίδραση⁴⁷. Εξάλλου, κατά την απορρόφηση του ενσωματώνεται στο εσωτερικό τοίχωμα του κρημνού οδηγώντας σε αύξηση του πάχους του

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Μεμβράνες διαθέσιμες σήμερα στο εμπόριο

Όνομα	Όνομα Κατασκευαστής	Προέλευση	Κύρια συστατικά
Gore- Tex	W.L. Gore & Associates, Inc	-	Διασταλμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο
FRIOS Bone Shield	Friadent	-	Τιτάνιο
BioMend	Sulzer Calcitek	Βόειος τένοντας	100% κολλαγόνο τύπου I
BioMend-Extend	Sulzer Calcitek	Βόειος τένοντας	100% κολλαγόνο τύπου I
BioGuide	Geistlich	Χοίρεια επιδερμίδα	Κολλαγόνο τύπου I και III
Periogen	Collagen Inc.	Βόεια επιδερμίδα	Κολλαγόνο τύπου I και III
Paroguide	Coletica	Δέρμα μόσχου	96% κολλαγόνο τύπου I, 4% θειική χονδροϊτίνη
Biostite	Coletica	Δέρμα μόσχου	88% υδροξυαπατίτης, 9,5% κολλαγόνο τύπου I και 2,5% θειική χονδροϊτίνη
Tissue Guide	Koken	Βόεια επιδερμίδα και τένοντας	Ατελοκολλαγόνο (πρώιμο) και κολλαγόνο τένοντα
Biobar	Colber Research & Development Ltd	Βόειος τένοντας	100% κολλαγόνο τύπου I
Vicryl	Ethicon	-	Πολυμερές του γλυκονικού οξέος
Attrisorb	Block Drug	-	Πολυμερές του λακτικού οξέος
GoreResolut XT	W.L. Gore & Associates, Inc	-	Πολυμερές του γλυκονικού οξέος και πολυμερές του λακτικού οξέος

και σε επιπλέον προστασία του υποκείμενα σχηματιζόμενου οστού⁴⁸. Επιπλέον, οι μεμβράνες κολλαγόνου εμφανίζουν βραδεία απορρόφηση σε 6-8 εβδομάδες, ιδιαίτερα μετά τη χημική κατεργασία τους^{49,50}, δίνοντας τον απαραίτητο χρόνο στα οστεογεννητικά κύτταρα για να αποικίσουν την περιοχή της βλάβης. Τέλος, εμφανίζει ευκολία στο χειρισμό και την προσαρμογή του στο χειρουργικό πεδίο⁴.

Από την άλλη, η ραγδαία ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας και η ευκολία στη σύνθεση ποικίλων πολυμερών δε θα μπορούσε να μην αποτελεί πεδίο έρευνας στην αναζήτηση απορροφήσιμων μεμβρανών. Τα πολυμερή υλικά είναι μη αντιγονικά και ελεύθερα αλλογενικών και ξενογενικών συστατικών. Μπορούν να αποδώσουν ποικίλη σταθερότητα εξαρτώμενη από το πάχος, τη δομή και τη χημική σύσταση της μεμβράνης. Ορισμένες, όπως εκείνες του πολυγλυκονικού οξέος, εμφανίζουν ενδιαφέρουσες αντιμικροβιακές ιδιότητες⁵¹ και όλες δίνουν τη δυνατότητα επανόρθωσης τυχόν ατελειών κατά την τοποθέτηση και συμπλήρωσης τυχόν κενών με ενσωμάτωση στο ήδη τοποθετημένο υλικό. Τέλος, ερχόμενες σε επαφή με υγρό χειρουργικό πεδίο, δίνουν μια μάλλον σκληρή και άκαμπτη δομή⁵². Σημείο αμφισβήτησης για τα πολυμερή αποτελεί αν ο χρόνος μέσα στον οποίο συντελείται η απορρόφησή τους είναι επαρκής προκειμένου τα οστεογεννητικά κύτταρα να αποικίσουν την περιοχή της βλάβης και να δράσουν προς την κατεύθυνση της αναγέννησής της⁵³⁻⁵⁵.

Ο βαθμός καταλληλότητας και το μέγεθος της επιτυχίας των διαφόρων μεμβρανών στην τεχνική της κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης αποτελεί αντικείμενο μεγάλου ενδιαφέροντος και πλήθος ερευνητών, με διαφορετικές κατά περίπτωση μεθόδους ελέγχου, έχουν ασχοληθεί μ' αυτό. Τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών παρατίθενται στη συνέχεια, σε συνάρτηση με τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν σε κάθε μελέτη.

1. Έλεγχος κλινικών παραμέτρων σε δεύτερη επέμβαση

Οι κλινικές παράμετροι εξετάζονται σε ομάδες ασθενών που χρειάζονται εμφυτεύματα για την προσθετική τους αποκατάσταση αλλά, ταυτόχρονα, παρουσιάζουν οστικές βλάβες που καθιστούν αναγκαία την εφαρμογή της Κ.Ο.Α. Οι βλάβες αυτές μπορούν να σχετίζονται με ατροφικές φατνιακές ακρολοφίες, με οστική απώλεια μετά από βαριές μορφές περιοδοντίτιδας, με χαμηλή εντόπιση του εδάφους του ιγμόρειου, αλλά και με απώλεια οστού που επισυμβαίνει κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, όπως απογυμνώσεις (dehiscence) ή και οστικές οπές (fenestrations). Η πολυμορφία των παραπάνω βλαβών δεν επιτρέπει την εύκολη σύγκριση μεταξύ των ποσοστών επιτυχίας των διαφόρων μελε-

τών, παρά μόνο, ίσως, στις περιπτώσεις της ταυτόχρονης εφαρμογής δύο διαφορετικών μεμβρανών στον ίδιο ασθενή και όπου οι βλάβες εμφανίζουν συμμετρία.

Σε έρευνα των Capriot et al (2000)⁵⁶, σε δείγμα 48 επιλεγμένων ασθενών τοποθετήθηκαν σε συνδυασμό, χοίρειας προέλευσης μεμβράνες κολλαγόνου (Bio-Gide, 23 ασθενείς) και μεμβράνες ePTFE (25 ασθενείς) – και στις δύο περιπτώσεις με ταυτόχρονη τοποθέτηση οστικού μοσχεύματος (συνδυασμός ετερομοσχεύματος και αυτομοσχεύματος)–. Η Κ.Ο.Α. εφαρμόστηκε σε οστικές απογυμνώσεις και οπές, αφού πριν καταγράφηκε το μέγεθος της απώλειας σε μήκος, πλάτος, περιφέρεια, καθώς και ο αριθμός των εκτεθειμένων σπειρών των εμφυτευμάτων. Οι διαφορές στην έκταση των βλαβών δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές και δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα. Μετρήσεις των ιδίων παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν 6 μήνες μετά την τοποθέτηση. Τα ποσοστά μείωσης της βλάβης που προέκυψαν για τις δύο ομάδες μελέτης φαίνονται στον Πίνακα II. Οι διαφορές σε κέρδος οστού από τη χρήση των δύο μεμβρανών δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές στις διάφορες παραμέτρους όπως και η συνολική μείωση της βλάβης που ανήλθε σε 61% για την ομάδα της μεμβράνης του κολλαγόνου και 54% για την μεμβράνη ePTFE. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν αναφορικά με την έκθεση του εμφυτεύματος, όπου η ePTFE υπερτερούσε με 12,5% έναντι 17,4% της μεμβράνης κολλαγόνου, ενώ η μεμβράνη κολλαγόνου έδωσε στατιστικά χαμηλότερα ποσοστά, όσον αφορά την απογύμνωση των μαλακών ιστών (0% έναντι 4,1% η ePTFE) και την έκθεση της μεμβράνης 8,7% έναντι 12,5%⁵⁶.

Σε ανάλογη κλινική μελέτη οι Zitzmann et al (1997)⁵⁷ σε 25 ασθενείς τοποθέτησαν και τα δύο είδη μεμβρανών σε διαφορετικές θέσεις εμφύτευσης. Τα ποσοστά συνολικής οστικής ανάπλασης ήταν σημαντικά υψηλότερα, 92% για ομάδα με μεμβράνες κολλαγόνου και 78% για την ομάδα με ePTFE (Πίνακας II). Ωστόσο, η μεταξύ τους διαφορά δε χρήζει σημαντικότητας, από στατιστική πάντα άποψη. Η υπάρχουσα διαφορά στην επούλωση, οφείλεται σε θέσεις με ePTFE, στις οποίες έγινε έκθεση της μεμβράνης, γεγονός το οποίο, συχνά, παρατηρείται με ePTFE μεμβράνες. Έτσι, στις θέσεις αυτές όπου απαιτήθηκε ξανά επέμβαση, λόγω της αποκάλυψης, το ποσοστό κάλυψης με οστό ήταν σημαντικά μικρότερο (65%) απ' ότι σε άλλες θέσεις με ePTFE, οι οποίες επουλώθηκαν απρόσκοπτα (98%). Αξίζει να σημειωθεί, ότι σ' ανάλογες περιπτώσεις αποκάλυψης της μεμβράνης σε θέσεις που είχαν καλυφθεί με μεμβράνη κολλαγόνου Bio-Gide, η οστική κάλυψη δε διέφερε σημαντικά απ' αυτή των θέσεων με αδιατάραχτη επούλωση (87% και 94% αντίστοιχα)⁵⁷.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η έρευνα των Matoux et Matoux (2000)⁵⁸, οι οποίοι μελέτησαν το αποτέλεσμα της Κ.Ο.Α. που προκύπτει με τη χρήση μεμβράνης ePTFE είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με ετερομό-

ΠΙΝΑΚΑΣ II

Μελέτες που εξετάζουν με κλινικές και ακτινογραφικές παραμέτρους την αποτελεσματικότητα της Κ.Ο.Α.

Βιβλιογραφία	Πειραματικό μοντέλο	Τύπος μεμβράνης	Διάρκεια μελέτης	Ομάδες	Αποτελέσματα			
Capriot et al., (2000)	48 ασθενείς άνω των 18 με βλάβες τύπου απογύμνωσης και οστικών οπών	ePTFE (GoreTex) και μεμβράνη κολλαγόνου τύπου I και III χοίρειας προέλευσης (BioGide)	6 μήνες	1) ePTFE και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) 2) BioGide και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss)	% Μείωση της οστικής βλάβης			
					Εκτεθειμένες σπείρες	Μήκος	Πλάτος	Περιφέρεια
					39,2%	39,6%	46,2%	41,0%
					45,5%	45,9%	30,2%	36,8%
Zitzmann et al., (1997)	25 ασθενείς με 84 εκτεθειμένες επιφάνειες εμφυτεύματος	ePTFE (GoreTex) και Μεμβράνη κολλαγόνου τύπου I και III χοίρειας προέλευσης (BioGide)	24 μήνες	1) ePTFE και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) (41) 2) BioGide και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) (43)	% Μείωση της οστικής βλάβης			
					78%			
					92%			
Matoux et Matoux, (2000)	376 εμφυτεύματα σε 135 ασθενείς 20-80 χρονών	ePTFE (GoreTex)	8 χρόνια	1) Μόνο μεμβράνη (109) 2) Μεμβράνη και ετερομόσχευμα(54) 3) Μεμβράνη και αυτομόσχευμα (213)	Index 5	Index 4	Index 3	Index 2
					0	80	23	6
					0	42	11	3
					141 (66%)	58 (27%)	8	6
Hammerle et al., (2001)	10 ασθενείς μέσης ηλικ. 54,5 με μέσο βάθος βλάβης 3,6 χιλ.	Μεμβράνη κολλαγόνου τύπου I και III χοίρειας προέλευσης (BioGide)	6-7 μήνες	BioGide και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss)	86% οστική ανάπλαση Σε 8 θέσεις πλήρη κάλυψη Σε 1 θέση κάλυψη στο 60% Σε 1 θέση αποτυχία			
Nemcovsky et al., (2000)	21 ασθενείς μέσης ηλικίας 54,9 με βλάβη > 4 χιλ. σε κατακόρυφη διάσταση ή >1/4 της περιφέρειας	Μεμβράνη κολλαγόνου τύπου I και III χοίρειας προέλευσης (BioGide)	6-8 μήνες	BioGide και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss)	Οστική κάλυψη 97%			
Zitzmann et al.,(2001)	75 ασθενείς μέσης ηλικίας 56,1 με ανάγκη τουλάχιστον 2 εμφυτεύματων (συνολικά 112)	ePTFE (GoreTex) και μεμβράνη κολλαγόνου τύπου I και III χοίρειας προέλευσης (BioGide)	5 χρόνια	1) ePTFE και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) 2) BioGide και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) 3) Ομάδα ελέγχου	Μέση τιμή του Επιφανειακού Οστικού Επιπέδου			
					Μετά από 6 μήνες		Μετά από 60 μήνες	
					1,46mm		2,21mm	
					1,27mm		1,83mm	
					1,07mm		1,73mm	

σχευμα (DFTBA) ή αυτομόσχευμα. Σε 376 εμφυτεύματα έγινε αξιολόγηση της πυκνότητας του οστού με πίεση 25 gr με περιοδοντική μήλη και καταρτίστηκε κλίμακα 5 διαβαθμίσεων: 1) πολύ μαλακό (φλεγμένω ιστός), 2) μαλακό (ουλικός συνδετικός ιστός), 3) πυκνό (μικρή είσοδος της μύλης <3mm), 4) πολύ πυκνό (αντίσταση στην πίεση) και 5) πυκνότητα συγκρίσιμη μ' αυτή υγιούς οστού. Η κατανομή των αποτελεσμάτων βάση της παραπάνω κλίμακας παρουσιάζεται στον Πίνακα II. Είναι εμφανές, ότι στο χρόνο διενέργειας του δεύτερου χειρουργείου, πυκνότητα όμοια με υγιές οστό εμφανίζεται μόνο στις περιπτώσεις, με ταυτόχρονη χρήση μεμβράνης και αυτόλογου μοσχεύματος και μάλιστα σε υψηλό ποσοστό 66%. Ωστόσο, σε συνολική θεώρηση η χρήση της μεμβράνης ePTFE με οποιοδήποτε τρόπο απέδωσε οστό αποδεκτής σύστασης (διαβάθμιση 4 και 5) σε 310 από 376 θέσεις (83%)⁵⁸.

Υψηλά ποσοστά επιτυχίας παρουσιάζονται και με την ταυτόχρονη χρήση μεμβράνης κολλαγόνου Bio-Gide με ετερομόσχευμα Bio-Oss, στην έρευνα των Hammerle (2001)⁵⁹, με 10 ασθενείς, όπου μετρήθηκαν κλινικές παράμετροι, όπως κατακόρυφη και οριζόντια έκταση της βλάβης σε 6 θέσεις γύρω από το εμφύτευμα (εγγύς- παρειακά, παρειακά, άπω – παρειακά, άπω-γλωσσικά, γλωσσικά, εγγύς – γλωσσικά). Όταν οι ίδιες παράμετροι καταγράφηκαν σε 2η επέμβαση, μετά το πέρας ενός εξαμήνου, παρατηρήθηκε οστική ανάπλαση σε ποσοστό 86%. Συγκεκριμένα, 8 εμφυτεύματα εμφάνισαν πλήρη κάλυψη, 1 εμφύτευμα κάλυψη στο 60% της έκτασης της βλάβης και 1 κρίθηκε ως ανεπιτυχές (Πίνακας II). Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η χρήση της μεμβράνης από μόνη της δεν μπορεί να αποδώσει, παρά μόνο αν η βλάβη είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή, συμπέρασμα στο οποίο καταλήγει και η συγκριτική μελέτη μεμβράνης κολλαγόνου με ή χωρίς μόσχευμα των Melonig et al (1998α, 1998β)^{60,61}.

Παρόμοια θετικά αποτελέσματα από τη συνδυασμένη τοποθέτηση μεμβράνης κολλαγόνου και ετερομοσχεύματος αναφέρονται και από τον Nemcovsky (2000)⁶² σε κλινική μελέτη 28 εμφυτευμάτων τα οποία παρουσίασαν κατά την τοποθέτηση τους απογύμνωση σε μεγάλη έκταση (>από 4 mm σε κατακόρυφη διάσταση ή >από 1/4 της περιφέρειας τους). Μετά από 6-8 μήνες που πραγματοποιήθηκε χειρουργείο για ερευνητικούς λόγους παρατηρήθηκε κάλυψη της οστικής βλάβης κατά 97%. Το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό αποδίδεται στο γεγονός ότι η χρήση του μοσχεύματος προλαμβάνει την κατάρρευση της μεμβράνης και διατηρεί επαρκώς το χώρο κάτω από αυτή· αποτέλεσμα: ο συνδυασμός αυτός να θεωρείται ο πλέον ικανοποιητικός^{5,63}.

Τέλος, ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν από την, πενταετούς παρακολούθησης, εργασία των Zitzmann et al (2001)⁶⁴, οι οποίοι εξέτασαν κλινικές παραμέτρους που δεν αφορούσαν την μέτρηση πάχους οστού μετά από 2ο χειρουργείο, αλλά τη συμπεριφορά

των γύρω από το εμφύτευμα ιστών και τη συσχέτισή τους με το είδος της μεμβράνης που χρησιμοποιήθηκε στις θέσεις, όπου εφαρμόστηκε K.O.A. Από τα 265 εμφυτεύματα που τοποθετήθηκαν σε 75 ασθενείς, στα 112 τοποθετήθηκε συνδυασμός μεμβράνης κολλαγόνου (Bio-Gide) και ετερομοσχεύματος (Bio-Oss), στα 41 συνδυασμός μεμβράνης ePTFE και ετερομοσχεύματος (Bio-Oss), ενώ τα 112 εμφυτεύματα δεν είχαν ανάγκη K.O.A. και αξιοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας των εμφυτευμάτων ήταν 95,4% στην ομάδα BioOss-BioGide, 92,6% στην ομάδα Gore-Tex-BioOss και 97,3% στην ομάδα ελέγχου.

Οι κλινικές παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν: α) η παρουσία μικροβιακής πλάκας, β) παρουσία προβλημάτων στον περιεμφυτευματικό βλεννογόνο (ΠΒ) όπως ερυθρότητα, υπερπλασία, πυόρροια και οίδημα, γ) έκταση κερατινοποιημένου βλεννογόνου παρειακά (KB), δ) επίπεδο των μαλακών ιστών (EMI) σε σχέση με την περιοχή του διαβλεννογόνου στοιχείου. Όσον αφορά την παρουσία πλάκας, παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις οι οποίες δεν ήταν γραμμικές και σχετιζόνταν, αποκλειστικά, με τον τύπο της προσθετικής αποκατάστασης, και όχι με τον τύπο των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν στην K.O.A. Προβλήματα στον περιεμφυτευματικό βλεννογόνο εμφανίστηκαν στην ομάδα ελέγχου σε 3,15%, στην ομάδα BioOss-BioGide 3,72% και στην Gore-Tex-BioOss 7,32%. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων των δύο διαφορετικών μεμβρανών ήταν στατιστικώς σημαντική. Ισχυρότερη στατιστική συσχέτιση, όμως, υπήρξε μεταξύ των προβλημάτων ΠΒ σε συνάρτηση με το είδος της προσθετικής αποκατάστασης που δέχθηκαν τα εμφυτεύματα Κερατινοποιημένος βλεννογόνος βρέθηκε σε έκταση 2,70 mm για την ομάδα ελέγχου, για την ομάδα BioOss-BioGide 3,52 mm και για την ομάδα Gore-Tex-BioOss 2,99 mm. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι όλες στατιστικώς σημαντικές· η μεγαλύτερη έκταση KB που παρατηρείται στις ομάδες με μεμβράνες, παρά στην ομάδα ελέγχου, θεωρείται αποτέλεσμα του σχηματισμού ουλώδους ιστού σ' αυτές. Το επίπεδο των μαλακών ιστών εκφράστηκε με θετικό πρόσημο, όταν το όριο του διαβλεννογόνου στοιχείου βρισκόταν πάνω από το βλεννογόνο, και αρνητικό όταν βρισκόταν σε υποβλεννογόνια θέση. Οι τιμές του EMI για την ομάδα ελέγχου, την BioOss-BioGide και Gore-Tex-BioOss ήταν -0,15, -0,05, +0,27 αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές και η εξήγηση του θετικού πρόσημου στην ομάδα Gore-Tex/BioOss αποδίδεται, εν μέρει, στα αρχικά προβλήματα που σχετιζόνταν με την έκθεση και την κατ' ανάγκη πρόωπη αφαίρεση της μη απορροφήσιμης μεμβράνης⁶⁴.

Ο έλεγχος με κλινικές παραμέτρους δίνει μια συνολική εικόνα του ποσοστού της οστικής ανάπλασης της βλάβης, μειονεκτεί όμως καθώς δε δίνει πληροφορίες που αφορούν την ποιότητα / ωριμότητα του οστού,

την έκταση της επαφής του οστού με το εμφύτευμα και την παρουσία άλλων ιστών ή φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή επούλωσης. Τα παραπάνω, μπορούν να καταγραφούν μετά από μορφολογικές και μορφομετρικές αναλύσεις ιστολογικών παρασκευασμάτων που λαμβάνονται από την εξεταζόμενη περιοχή. Γι αυτό το λόγο, πλήθος εργασιών έχουν δημοσιευτεί, παρουσιάζοντας ιστολογικά ευρήματα από μελέτες που γίνονται, κυρίως, σε πειραματόζωα.

II. Έλεγχος ιστολογικών παραμέτρων μετά από λήψη ιστοτεμαχιδίων

Η ιστολογική εικόνα του οστού που προκύπτει από την Κ.Ο.Α. με χρήση όλων των κατηγοριών των διαθέσιμων μεμβρανών παρουσιάζεται στην εργασία των Aaboe et al (2000)⁶⁵. Τοποθετήθηκαν εμφυτεύματα σε πειραματόζωα (κουνέλια), τα οποία χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με το υλικό που έλαβαν. Στην 1^η ομάδα τοποθετήθηκε μη απορροφήσιμη μεμβράνη ePTFe (Gore-Tex), στη 2^η ομάδα απορροφήσιμη πολυγλυκονικού οξέος (Vicryl) και στην 3^η ομάδα μεμβράνη κολλαγόνου. Για τη διατήρηση χώρου κάτω από τις μεμβράνες τοποθετήθηκε ετερομόσχευμα βόειας προέλευσης (Bio-Oss). Μετά από 12 εβδομάδες τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν και έτσι, προετοιμάστηκαν κατάλληλα ιστολογικά παρασκευάσματα. Στην πρώτη ομάδα όλα τα εμφυτεύματα ήταν πλήρως οστεοενσωματωμένα σε οστό πρώτης φάσης (Woven Bone), η επιφάνεια του οποίου καλύπτονταν με οστεοειδές και οστεοβλάστες. Οι μυελώδεις χώροι είχαν φυσιολογικό μέγεθος αποτελούμενο από μεγάλο αριθμό αιμοποιητικών κυττάρων, κάποια λιποκύτταρα και πλήρες δίκτυο αγγείων. Δεν παρατηρήθηκε φλεγμονώδης διήθηση, ούτε κατάρρευση μεμβράνης, ενώ στην περιφέρεια της βλάβης εμφανίστηκαν σημεία οστικού ανασχηματισμού (bone remodeling) που θα οδηγούσε σε φυσιολογική λεπτή ινώδη μορφή οστού. Η 2η και 3η ομάδα εμφάνισε παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά. Τα εμφυτεύματα ήταν και αυτά ενσωματωμένα σε οστό πρώτης φάσης (Αδρά ινώδης ή Δικτυωτή μορφή- Woven Bone), ωστόσο στο ανώτερο τμήμα τους υπήρχε παρουσία ινώδους συνδετικού ιστού. Διάσπαρτα σημεία με οστεοειδές και οστεοβλάστες εμφανίζονταν, αλλά όχι ακριβώς κάτω από την περιοχή κάλυψης με μεμβράνες. Επίσης, ενώ η νεοσχηματισθείσα οστική επιφάνεια εμφάνιζε κοιλότητες του Howship, δεν παρατηρήθηκαν σημεία έναρξης ανασχηματισμού (remodeling). Ούτε εδώ διαπιστώθηκε φλεγμονώδης διήθηση, παρά μόνο υπήρξε μικρή κατάρρευση των μεμβρανών, η οποία όμως δεν ενοχοποιήθηκε για βλάβη του οστού, καθώς υπήρχε υποστήριξη από τα τμήματα του μοσχεύματος. Σημαντικό εύρημα αποτέλεσε η ύπαρξη σημείων απορρόφησης του νεοσχηματισθέντος οστού όπου ερχόταν σε επαφή με τις απορροφήσιμες μεμβράνες, γεγονός το οποίο αποδόθηκε στη διαδικασία αποδόμησης της μεμβράνης. Σε προη-

γούμενη ανάλογη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ανάλογα σημεία ωστόσο η περίοδος παρακολούθησης ήταν μόλις 8 εβδομάδες⁶⁶. Η παράταση της περιόδου παρατήρησης φαίνεται να εξηγεί την εμφάνιση απορρόφησης καθώς με την πρόοδο την αποδόμησης των μεμβρανών δημιουργείται περιβάλλον που προσελκύει κύτταρα δίκην οστεοκλαστών⁵.

Ανάλογη ιστολογική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τους Dupoirieux et al (2001)⁶⁷ με τρεις ομάδες ελέγχου, στις οποίες τοποθετήθηκαν ισάριθμες μεμβράνες ePTFE, πολυγλυκονικού οξέος (Vicryl) και μεμβράνες κολλαγόνου, το οποίο προερχόταν από κέλυφος πτηνού χρησιμοποιούμενο για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Δε χρησιμοποιήθηκε κανένα μόσχευμα. Η ιστολογικά εξεταζόμενη επούλωση χαρακτηρίστηκε ως ανύπαρκτη, μερική και πλήρης και τα αποτελέσματά της αναγράφονται στον Πίνακα III. Ανεξάρτητα από το είδος των μεμβρανών που χρησιμοποιήθηκε η επούλωση, δεν χαρακτηρίστηκε επαρκής. Το αρνητικό αυτό αποτέλεσμα στην περίπτωση της μεμβράνης πολυγλυκονικού οξέος αποδίδεται στην πρώιμη αποδόμησης της, που οδηγεί σε μη επαρκή διατήρηση χώρου, καθώς δεν υποστηρίζεται από κάποιο μόσχευμα, αλλά και στην ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης. Η αποτυχία της πρωτοχρησιμοποιούμενης κολλαγονούχου μεμβράνης από κέλυφος πτηνού, πιθανόν να σχετίζεται με μη κατάλληλη δομή του κολλαγόνου αυτού, παρά το γεγονός ότι είναι άριστα βιοσυμβατή και δεν παρουσιάζει ταχεία αποδόμηση ή κατάρρευση μέσα στη βλάβη⁶⁷.

Οι παραδοσιακά χρησιμοποιούμενες μεμβράνες κολλαγόνου βόειας ή χοίρειας προέλευσης κατέχουν σημαντική θέση στα χειρουργικά πρωτόκολλα της Κ.Ο.Α., ενώ αυξημένο ενδιαφέρον προκαλεί η ανεξάρτητη ή συνδυασμένη με μόσχευμα χρήση τους. Διαφωτιστική είναι η έρευνα των Hutzeller et al (1998)⁵, οι οποίοι σε πειραματόζωα (πιθήκους) δημιούργησαν, σκοπίμως, οστικές βλάβες και κατάρτισαν τις ακόλουθες ομάδες μελέτης: στην 1η ομάδα τοποθετήθηκαν μόνο μεμβράνες κολλαγόνου BioGide, στη 2^η ομάδα μεμβράνες κολλαγόνου με ετερομόσχευμα (BioGide και BioOss), στην 3^η μεμβράνες ePTFe και ετερομόσχευμα BioOss, ενώ στην 4^η ομάδα δεν τοποθετήθηκε τίποτα. Παρόλο που σ' όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε ανάπτυξη οστού, η έκταση της επαφής του νέου οστού με το εμφύτευμα παρουσίαζε μεγάλες διαφορές. Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε σχεδόν καθόλου επαφή, ενώ η επαφή στις ομάδες που οι μεμβράνες υποστηρίζονταν από μόσχευμα ήταν πολύ μεγαλύτερη απ'ότι στην ομάδα με κολλαγονούχο μεμβράνη μόνο. Η ιστολογική εικόνα μεταξύ των ομάδων 2 και 3 δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές. Η ιστομετρική επιβεβαίωση των παραπάνω φαίνεται στον Πίνακα III.

Το επιτυχημένο αποτέλεσμα από το συνδυασμό μεμβράνης κολλαγόνου και μοσχευτικού υλικού επιβεβαιώνεται και από ιστολογικά ευρήματα που προκύπτουν από την επταετή έρευνα σε ανθρώπινο δείγμα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ

Ερευνητικές εργασίες που θεμελιώνουν ιστολογικά την αποτελεσματικότητα της Κ.Ο.Α

Βιβλιογραφία	Πειραματικό μοντέλο	Τύπος μεμβράνης	Διάρκεια μελέτης	Ομάδες	Αποτελέσματα												
Aaboe et al., (2000)	Τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε μηρούς 9 κουνελιών	ePTFE (GoteTex) Πολυμερές πολυγλυκονικού οξέος (Vicryl) Μεμβράνη κολλαγόνου τύπου Ι και ΙΙΙ (BioGide)	12 εβδομάδες	1) ePTFE και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) 2) Vicryl και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss) 3) BioGide και ετερομόσχευμα βοείας προέλευσης (BioOss)	Πλήρης οστεοενσωμάτωση με οστό 1ης φάσης, παρουσία οστεοειδούς και οστεοβλαστών, όχι φλεγμονώδης διήθηση, σημεία ανασχηματισμού στην περιφέρεια. Οστεοενσωμάτωση με οστό 1ης φάσης, αλλά παρουσία ινώδους συνδετικού ιστού στο ανώτερο τμήμα, παρουσία οστεοειδούς και οστεοβλαστών, όχι φλεγμονώδης διήθηση, αλλά απουσία σημείων ανασχηματισμού στην περιφέρεια (κοινά για 2 και 3).												
Dupoirieux et al., (2001)	Οστικές βλάβες έκτασης 6 χιλ. σε κranία επίμων	ePTFE Πολυμερές πολυγλυκονικού οξέος (Vicryl) Μεμβράνη κολλαγόνου τύπου Ι, V, X από κελυφος πτηνών	60 μέρες	1) ePTFE (10) 2) Vicryl (10) 3) Μεμβράνη κολλαγόνου (10)	<p>Οστική επούλωση</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ανύπαρκτη</th> <th>Μερική</th> <th>Πλήρης</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>7</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Ανύπαρκτη	Μερική	Πλήρης	0	7	3	7	3	0	9	1	0
Ανύπαρκτη	Μερική	Πλήρης															
0	7	3															
7	3	0															
9	1	0															
Hurzeller et al., (1998)	Πίθηκοι (Macaca fascicularis) με χειρουργικά διαμορφωμένες βλάβες (4x4-5x20mm)	ePTFE 96% κολλαγόνο τύπου Ι και 4% θειική χονδροϊτίνη (ParoGide)	6 μήνες	1) ParoGide 2) ParoGide και BioOss 3) ePTFE και BioOss 4) Χωρίς μεμβράνη	Άμεση επαφή οστού/ εμφυτεύματος 2,2±0,9 mm 3,3±1,9 mm 3,9±1,4 mm 1,4±0,7 mm												
Brunel et Brocard, (2001)	14 ασθενείς μέσης ηλικίας 48 χρόνων	96% κολλαγόνο τύπου Ι και 4% θειική χονδροϊτίνη (ParoGide)	8 μήνες	ParoGide και συνθετικό μόσχευμα υδροξυαπατίτη	<p>Ιστομετρική ανάλυση</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Επιφάνεια οστού</td> <td>48,5±12,4</td> </tr> <tr> <td>Επιφάνεια οστεοειδούς</td> <td>9,27±6,7</td> </tr> <tr> <td>Επιφάνεια υπολειμμάτων HA</td> <td>3,36±2,2</td> </tr> <tr> <td>Επιφάνεια μυελωδών χώρων</td> <td>38,82±9,7</td> </tr> </tbody> </table>	Επιφάνεια οστού	48,5±12,4	Επιφάνεια οστεοειδούς	9,27±6,7	Επιφάνεια υπολειμμάτων HA	3,36±2,2	Επιφάνεια μυελωδών χώρων	38,82±9,7				
Επιφάνεια οστού	48,5±12,4																
Επιφάνεια οστεοειδούς	9,27±6,7																
Επιφάνεια υπολειμμάτων HA	3,36±2,2																
Επιφάνεια μυελωδών χώρων	38,82±9,7																
Rosen et Reynold, (2001)	11 εμφυτεύματα σε 9 ασθενείς μέσης ηλικίας 52,7 χρόνων με βλάβες τύπου απογύμνωσης και οστικών οπών	Πολυμερές πολυλακτικού οξέος (Attrisorb)	4-8,5 μήνες	Attrisorb και ετερομόσχευμα DFDBA/FDBA 1/1	90,9% οστική πλήρωση με νησίδες φυσιολογικού οστού σε επαφή με το εμφύτευμα χωρίς σημεία φλεγμονώδους διήθησης												
Hurzeller et al., (1997)	Σε 8 πιθήκους του γένους Rhesus τοποθετήθηκαν 32 εμφυτεύματα στις θέσεις κυνοδόντων και πλαγίων τομέων	ePTFE Πολυμερές πολυλακτικού οξέος (Attrisorb)	5 μήνες	1) ePTFE 2) Attrisorb	Άμεση επαφή οστού/ εμφυτεύματος 58% 32% και φλεγμονώδης διήθηση στο νεοσχηματισμένο οστό												

των Brunel et al (2001)⁶⁸. Από τα 14 εμφυτεύματα, στα οποία τοποθετήθηκαν μεμβράνες κολλαγόνου και συνθετικός υδροξυαπατίτης, μόνο ένα παρουσίασε αποτυχία και ένα έπαψε να παρακολουθείται στα υπόλοιπα η ιστομετρική ανάλυση (Πίνακας II) έδειξε πλήρη κάλυψη από οστό σ' όλη την έκταση του εμφυτεύματος και οι τυχόν διαφορές στον τύπο του οστού αποδόθηκαν στην διαφορετική ταχύτητα αναγεννητικής ικανότητας, καθώς όλα τα δείγματα ελήφθησαν 8 μήνες μετά. Το υψηλό ποσοστό επιτυχίας οφείλεται στην καλή διατήρηση του χώρου που επιτυγχάνει η χρήση μοσχευτικού υλικού, χρήση ιδιαίτερα απαραίτητη όταν το μέγεθος των βλαβών που πρέπει να αντιμετωπιστούν είναι αρκετά μεγάλο²⁶. Εξάλλου, σε τέτοιου είδους βλάβες το είδος της μεμβράνης – απορροφήσιμη ή μη – δε φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα της επούλωσης, εφόσον συνδυάζεται με το ίδιο μοσχευτικό υλικό⁵.

Σε αντίθεση με τις μεμβράνες κολλαγόνου για τις οποίες ο χρόνος μέσα στον οποίο αποδομούνται θεωρείται επαρκής για τη θετική έκβαση της Κ.Ο.Α., αντικρουόμενα αποτελέσματα παρουσιάζονται όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των μεμβρανών από συνθετικά πολυμερή.

Θετικά αποτελέσματα φαίνεται να παρουσιάζονται στη χρήση τους μαζί με μόσχευμα. Έτσι, η τοποθέτηση μεμβράνης πολυλακτίνης σε συνδυασμό με ετερομόσχευμα (DFTBA / FTBA 1:1) σε βλάβες τύπου απογύμνωσης και οστικών οπών σε 11 εμφυτεύματα, έδωσε ποσοστό επιτυχίας 90,9% στην εργασία των Rosen και Reynolds (2001)⁵². Η ιστολογική εικόνα τεμαχιδίων που πάρθηκαν 5-7 μήνες μετά το 1^ο χειρουργείο έδειξε φυσιολογικές νησίδες υγιούς οστού σε στενή επαφή με το εμφύτευμα, χωρίς καμία διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Παρόμοιο ποσοστό επιτυχίας παρουσίασε και η πειραματική μελέτη των Hammerle et al (1997)⁶⁹, όπου η τοποθέτηση της ίδιας πολυμερούς μεμβράνης μαζί με ξενομόσχευμα έδωσε μέχρι και 100% ποσοστό πλήρωσης με οστό κατά το 2^ο μήνα της επούλωσης. Στην ίδια, ωστόσο εργασία καταγράφεται διαφορά στο ποσοστό πλήρωσης στην περίπτωση που η ίδια μεμβράνη χρησιμοποιήθηκε μόνη της, οπότε και το ποσοστό έφτανε στο 82% την ίδια χρονική περίοδο. Και στις δύο περιπτώσεις, όμως, η πλήρωση έγινε με οστό πρώτης φάσης που εμφάνιζε ευδιάκριτα σημεία ανασχηματισμού.

Τα θετικά αυτά αποτελέσματα αμφισβητούνται από άλλους ερευνητές. Η σύγκριση της μεμβράνης πολυλακτίνης με μη απορροφήσιμες ePTFe (Gore-Tex) σε πείραμα με πιθήκους του γένους Rhesus παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές σύμφωνα με τους Hutzeler et al (1997)⁷⁰. Σε ιστομετρική ανάλυση, η επαφή του αναγεννημένου οστού με το εμφύτευμα ήταν, μόλις, σε ποσοστό 32% για τις θέσεις με πολυμερές έναντι 58% για τις θέσεις που χρησιμοποιήθηκε ePTFe μεμβράνη. Επιπρόσθετα, ιστολογικά παρατηρήθηκε μέτρια φλεγμονώδης διήθηση του ανασχηματι-

σμένου οστού, που οφείλεται στη δημιουργία όξινου περιβάλλοντος από τα, κατά την αποδόμηση του πολυμερούς, παραγόμενα προϊόντα. Η τοποθέτηση ή μη της παραπάνω πολυμερούς μεμβράνης δε φαίνεται να συμβάλλει ουσιαστικά προς την κατεύθυνση της οστικής ανάπλασης, σύμφωνα με τους Schliephake et al (1997)⁵⁵. Τα ιστολογικά ευρήματα πειραματικής μελέτης σε σκύλους, στους πρώτους 3 μήνες, έδειξαν υψηλότερη οστική αναγέννηση σε σχέση με τις θέσεις όπου δεν τοποθετήθηκε καθόλου μεμβράνη, η οποία όμως δε χαρακτηρίστηκε στατιστικά σημαντική. Επιπρόσθετα, η ανάλυση στους 5 μήνες παρουσίασε μείωση του οστού που αρχικά φάνηκε να σχηματίζεται. Η έλλειψη οποιονδήποτε υπολειμμάτων μεμβράνης υποδηλώνει την ταχεία απορρόφηση της, μέσα στις πρώτες εβδομάδες, και οι συγγραφείς καταλήγουν πως το υλικό δε θεωρείται κατάλληλο για την τεχνική της Κ.Ο.Α. Αρνητικά αποτελέσματα παρουσιάζονται και από τους Gottfredsen et al (1994)⁷¹ για ένα άλλο πολυμερές απορροφήσιμο υλικό, που αποτελείται από πολυεστερικό συμπολυμερές ενισχυμένο με ίνες πολυγλυκονικού οξέος 910 (BHB-HV/BG). Σε πειραματικό μοντέλο σε σκύλους, η ePTFE μεμβράνη εμφάνισε υπεροχή στις ιστομορφομετρικές παραμέτρους, καθώς η οστική ανάπλαση σε κατακόρυφη διάσταση στις θέσεις όπου χρησιμοποιήθηκε πολυμερές ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Επιπλέον, παρατηρήθηκε διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και το πολυμερές, κατά περιοχές, περιβάλλονταν από κάψα ινώδους ιστού. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι το πολυμερές υλικό φαίνεται, μάλλον, να εμποδίζει την οστική πλήρωση παρά να την προάγει, ιδιαίτερα, στο ύψος της οριακής φατνιακής ακρολοφίας⁷¹.

Οι παραπάνω τεχνικές, αν και ακριβείς, χρειάζονται χρόνο και ειδική προετοιμασία, προκειμένου να δώσουν εκτιμήσιμο αποτέλεσμα. Αντίθετα η ακτινογραφική απεικόνιση μπορεί να μας δώσει, εύκολα και γρήγορα, στοιχεία για την πορεία της οστικής πλήρωσης της βλάβης· στερείται όμως ακρίβειας, καθώς δεν αποδίδει, με σαφήνεια, πληροφορίες για όλες τις επιφάνειες της βλάβης και αυτό λόγω της δισδιάστατης απεικόνισής.

III. Έλεγχος ακτινογραφικών παραμέτρων:

Η καταλληλότητα της μεμβράνης ePTFE στην Κ.Ο.Α. έχει τεκμηριωθεί με ιστολογικά και κλινικά κριτήρια σε πλήθος εργασιών. Η ακτινογραφική ανάλυση, όμως, επέτρεψε την εύκολη εκτίμηση του κέρδους σε οστό, σε συνάρτηση με το χρόνο παραμονής της μεμβράνης ePTFE in situ. Οι Fritz et al (2000)⁷² μελέτησαν την οστική ανάπλαση που παρατηρείται μετά από εφαρμογή της Κ.Ο.Α. σε μεγάλης έκτασης απώλειες της φατνιακής ακρολοφίας σε πείραμα με πιθήκους. Έγινε λήψη ακτινογραφιών τη στιγμή της τοποθέτησης της μεμβράνης, τη στιγμή της αφαίρεσης και ανά τρίμηνα διαστήματα για περίοδο ενός έτους. Η συσχέτιση της ακτινογραφικής εικόνας με την επιφάνεια αύξησης σε

οστό έγινε με τη βοήθεια κλίμακας διαβαθμίσεων του γκρι. Η τελική πλήρωση με οστό εκτιμήθηκε να έχει συμβεί στο 90% του συνόλου των βλαβών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι στην περίπτωση αφαίρεσης της μεμβράνης στον πρώτο μήνα, το κέρδος σε οστό ήταν σημαντικά λιγότερο σε κάθε, ανά τρίμηνο, στάδιο παρατήρησης και στο τέλος του 12μήνου. Αντίθετα, όταν η μεμβράνη παρέμεινε για διαστήματα 2-12 μηνών *in situ* σημειώθηκαν υψηλά ποσοστά οστικής πλήρωσης, χωρίς όμως να παρατηρείται μεταξύ τους στατιστικώς σημαντική διαφορά, για τα ίδια διαστήματα παρακολούθησης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η ακτινογραφική εκτίμηση του ύψους του επιφανειακού οστικού επιπέδου (Marginal Bone Level), όπως αυτό διαμορφώνεται μετά την φόρτιση τόσο σε θέσεις, όπου τοποθετήθηκαν απορροφήσιμες ή μη απορροφήσιμες μεμβράνες, όσο και σε θέσεις με επαρκή οστική κάλυψη (θέσεις ελέγχου) στην, πενταετούς διάρκειας, μελέτη των Zitzmann *et al* (2001)⁶⁴. Οι ακτινογραφίες ελήφθησαν με τη μέθοδο του παράλληλου κώνου, ώστε να είναι ευδιάκριτες οι σπείρες των εμφυτευμάτων. Με δεδομένο ότι η απόσταση μεταξύ σπειρών είναι 0,6mm, το ύψος του οστού υπολογίστηκε από την ένωση εμφυτεύματος- διαβλενογόνιου στοιχείου ως προς την πλησιέστερη σπείρα δίνοντας, έτσι, το μέγεθος σε χιλιοστά (mm). Μετά την επίτευξη οστικής αναγέννησης και την προγραμματισμένη φόρτιση πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις. Στους έξι πρώτους μήνες φόρτισης το επιφανειακό οστικό επίπεδο (EOE) βρέθηκε χαμηλότερο κατά 1,27 mm στις θέσεις με μεμβράνη κολλαγόνου, κατά 1,46 mm στις θέσεις με μεμβράνη ePTFE και κατά 1,07 mm στις θέσεις ελέγχου. Η μέση τιμή του EOE στην ακτινογραφική εξέταση μετά από 60 μήνες ήταν 1,83 mm στις θέσεις με μεμβράνη κολλαγόνου, 2,21 mm στις θέσεις με μεμβράνη ePTFE και 1,73 mm στις θέσεις ελέγχου (Πίνακας II). Η μεταβολή στις μέσες τιμές του EOE βρέθηκε στατιστικώς σημαντική με την πάροδο του χρόνου. Σημαντικά μεγαλύτερη βρέθηκε η απώλεια του οστού (αύξηση της τιμής του EOE) στις θέσεις όπου το οστό προέκυψε μετά την εφαρμογή μεμβράνης, σε σύγκριση με την απώλεια στις θέσεις ελέγχου. Αντίθετα, μη στατιστικώς σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε για τις τιμές μεταξύ των θέσεων όπου χρησιμοποιήθηκαν τα δύο είδη μεμβρανών.

Τέλος, με την ακτινογραφική μελέτη των Lekholm *et al* (1996)⁷³ διερευνήθηκε η ανάγκη για θέσπιση αυστηρότερων κριτηρίων για την εφαρμογή της κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης. Οι τιμές του EOE στα 5 χρόνια παρακολούθησης δε φάνηκε να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές είτε αρχικά το εμφύτευμα περιβαλλόταν, πλήρως, από οστό είτε κατά την εμφύτευση υπήρχαν βλάβες τύπου απογύμνωσης ή/και οπών (Dehiscence and Fenestration). Παρ' ότι τα αποτελέσματα της έρευνας είναι δύσκολο να αναλυθούν, καθώς οι συγγραφείς δε συσχετίζουν το αρχικό μέγε-

θος της βλάβης με το επίπεδο του οστού στις τελικές μετρήσεις, οι τελευταίοι υποστηρίζουν ότι οι εκτεθειμένες σπείρες δε συνεπάγονται κατ' ανάγκη προοδευτική μείωση στο οριακό επίπεδο του οστού.

IV. Έλεγχος βιοχημικών παραμέτρων *in vitro*:

Η συμπεριφορά των μεμβρανών που χρησιμοποιούνται στην Κ.Ο.Α. σε μικρομοριακό επίπεδο μελετήθηκε *in vitro* με την τοποθέτηση πέντε διαφορετικών μεμβρανών σε καλλιέργειες ανθρώπινων οστεοβλαστών, στην εργασία των Marinucci *et al* (2001)⁷⁴. Χρησιμοποιήθηκαν μεμβράνη κολλαγόνου αποτελούμενη 92% από τύπο I, 3% από τύπο III και 5% από θειική χονδροϊτίνη, μεμβράνη υαλουρονικού οξέος εστεροποιημένη κατά 80%, μεμβράνη υαλουρονικού οξέος εστεροποιημένη κατά 100%, μεμβράνη πολυλακτίνης και ePTFE μεμβράνη. Εκτιμήθηκαν ειδικές παράμετροι της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, όπως: α) πολλαπλασιασμός των κυττάρων, β) η δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης, γ) η σύνθεση κολλαγόνου τύπου I και δ) η έκκριση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα TGF-β1

Η επίδραση των μεμβρανών στον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων οστεοβλαστών εκτιμήθηκε, μετρώντας τη σύνθεση DNA μετά από 24ωρη καλλιέργεια παρουσία ραδιοϊσοτόπου θυμιδίνης σημασμένο με τρίτιο (³H Thymidine). Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι οι μεμβράνες του κολλαγόνου και του πολυμερούς διεγείρουν την ενσωμάτωση της θυμιδίνης περισσότερο απ' ότι η μεμβράνη ePTFE. Η σύνθεση του DNA δεν ήταν σημαντικά διαφορετική στις μεμβράνες υαλουρονικού οξέος έναντι στις ePTFE. Το ποσοστό της ενσωμάτωσης της θυμιδίνης ανερχόταν σε 13-14% σε οστεοβλάστες που καλλιεργήθηκαν με μεμβράνη ePTFE και υαλουρονικού οξέος, ενώ ήταν αυξημένο σε 38% με τη μεμβράνη πολυλακτίνης και σε 46% με τη μεμβράνη κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από άλλες δημοσιεύσεις, σύμφωνα με τις οποίες ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων ευνοείται παρουσία κολλαγόνου^{75,76}.

Το αποτέλεσμα της παρουσίας των απορροφήσιμων και μη απορροφήσιμων μεμβρανών στην έκκριση κολλαγόνου τύπου I από τους οστεοβλάστες ελέγχθηκε υπολογίζοντας την ενσωμάτωση ραδιοϊσοτόπου προλίνης σημασμένο με τρίτιο (³H proline) μετά από 24 ώρες επώασης. Οι μεμβράνες κολλαγόνου και υαλουρονικού οξέος εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στην ενσωμάτωση της προλίνης σε σχέση με τη μεμβράνη ePTFE. Η μεμβράνη της πολυλακτίνης δε φάνηκε να έχει, ιδιαίτερη, διεγερτική δράση. Συμπερασματικά, όλες οι απορροφήσιμες μεμβράνες αυξάνουν την έκκριση κολλαγόνου τύπου I περισσότερο από την μεμβράνη ePTFE και οι μεμβράνες κολλαγόνου και υαλουρονικού οξέος περισσότερο από τη μεμβράνη πολυλακτίνης. Το κολλαγόνο τύπου I αποτελεί το 90%

της οργανικής θεμέλιας ουσίας, και ως εκ τούτου είναι σημαντικός παράγοντας για την ενασβεσίωση του οστού και τη δομική συνοχή του, σε κάθε περίπτωση που παρατηρείται αναγέννηση του, όπως και σ' αυτήν της εφαρμογής της τεχνικής της κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης⁷⁴.

Με τη χρήση της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA βρέθηκε ότι μεγαλύτερη έκκριση μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF-β1) παρατηρήθηκε στις καλλιέργειες με απορροφήσιμες μεμβράνες, παρά σ' αυτές με μεμβράνη ePTFE. Από τις απορροφήσιμες μεμβράνες καλύτερα αποτελέσματα έδωσε η μεμβράνη κολλαγόνου. Ανάλυση ήταν η επίδραση των μεμβρανών και στη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης. Η διέγερση για την έκκριση TGF-β1 σε μια περιοχή με οστική βλάβη αποτελεί σημαντική ιδιότητα ενός υλικού που χρησιμοποιείται για Κ.Ο.Α. Ο παράγων TGF-β1 παρουσιάζει πολλές οστεογεννητικές ιδιότητες, όπως η διατήρηση της θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού επιτρέποντας, έτσι, την ενασβεσίωση και την παρεμπόδιση της σύνθεσης μεταλλοπρωτεϊνάσης και πλασμινογόνου^{77,78}. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην επιτάχυνση της οστικής επούλωσης⁷⁹, ενώ η παρουσία του πάνω σε απορροφήσιμες μεμβράνες φαίνεται να εμποδίζει την αποδόμησή τους και να προάγει την αύξηση της οστικής μάζας^{80,82}. Συνεπώς, αποτελεί πλεονέκτημα για το υλικό που χρησιμοποιείται στην κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση να ευνοεί την παραγωγή του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β1 (TGF-β1).

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την επιτυχία της Κ.Ο.Α

Η ηλικία των ασθενών θα μπορούσε να επηρεάζει το αποτέλεσμα της κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης, καθώς είναι γνωστό ότι η δραστηριότητα των αναγεννητικών κυττάρων μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Ωστόσο, ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, παρατηρούμε ότι τα δείγματα των ασθενών περιλαμβάνουν όλο το ηλικιακό φάσμα π.χ 19 μέχρι 76 χρονών⁶⁴, 20 μέχρι 71 χρονών⁶⁸ και σε καμία εργασία δε γίνεται συσχέτιση του κέρδους σε οστό με την ηλικία του ασθενούς. Ανεξάρτητα από την ηλικία, εξαιρούνται από τα δείγματα μελέτης, όλες οι περιπτώσεις οι οποίες αποτελούν αντενδείξεις για οποιαδήποτε επέμβαση μικρής χειρουργικής στο στόμα.

Το κάπνισμα περιλαμβάνεται στα κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόζουν ορισμένοι ερευνητές⁵⁶, ιδιαίτερα αν ο ασθενής υπερβαίνει την κατανάλωση δέκα τσιγάρων ημερησίως. Η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στα ποσοστά επιτυχίας των εμφυτευμάτων επισημαίνεται από πολλούς ερευνητές⁸²⁻⁸⁴. Οι Haas et al (1996)⁸⁵, βρήκαν ότι η κατάσταση των περιεμφυτευματικών ιστών επιβαρύνεται στους καπνιστές, και ότι η διαταραχή αυτή στο βλεννογόνο, πιθανόν, να επηρεάζει την οστεοενσωμάτωση. Σπάνιες, όμως, είναι οι ανα-

φορές για την επίδραση του καπνίσματος στις διαδικασίες της Κ.Ο.Α. Οι Tonetti et al(1995)⁸⁶ παρατηρούν μειωμένο κέρδος πρόσφυσης με εφαρμογή ePTFE μεμβράνης πλην, όμως, όταν εφαρμόζεται η τεχνική κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης σε περιοδοντικές βλάβες. Οι Zitzmann et al(1999)⁸⁷, όμως, θεωρούν ανακόλουθα τα παραπάνω ευρήματα σ' ότι αφορά το κέρδος οστού που συνεπάγεται η Κ.Ο.Α. Στην εργασία τους, τα 36 εμφυτεύματα που τοποθετήθηκαν σε καπνιστές, μαζί με μεμβράνη κολλαγόνου BioGide και ετερομόσχευμα BioOss, παρουσίασαν μέση μείωση της βλάβης της τάξης του 82% έναντι 88,1% στους μη καπνιστές. Η διαφορά αυτή δεν κρίνεται σημαντική, ενώ από το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποίησαν, το κάπνισμα δε φαίνεται να είναι καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία της θεραπείας. Οι ίδιοι ερευνητές επισημαίνουν ότι δε συσχετίζεται η επίδραση του καπνίσματος με την επιτυχία της Κ.Ο.Α στο σύνολο της βιβλιογραφίας. Παραταύτα, συνιστούν σε κάθε ασθενή που πρόκειται να δεχτεί εμφύτευμα να ακολουθεί το πρωτόκολλο του Bain (1996)⁸², διακόπτοντας το κάπνισμα 1 εβδομάδα πριν και 8 εβδομάδες μετά την τοποθέτηση. Οι Wang et al (2001)⁴, τέλος, θεωρούν ότι η διακοπή του καπνίσματος μισή εβδομάδα πριν και μια εβδομάδα μετά την εμφύτευση οδηγεί σε αποτελέσματα παρόμοια με αυτά των μη καπνιστών.

Σημαντική επίδραση στις αναγεννητικές διαδικασίες φαίνεται να έχει η θέση όπου τοποθετείται το εμφύτευμα. Σύμφωνα με τους Zitzmann et al (1999)⁸⁷, υπάρχει στατιστικώς σημαντική διάφορα στο ποσοστό μείωσης της οστικής βλάβης στην άνω γνάθο (96%) έναντι της κάτω γνάθου (78%)⁸⁷, παρά το γεγονός ότι υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας παρατηρούνται για εμφυτεύματα, που τοποθετούνται στην κάτω γνάθο απ' ότι στην άνω. Ταυτόχρονα, η θεραπεία με Κ.Ο.Α σε θέσεις με οστό κατηγορίας II & III (ταξινόμηση οστικής ποιότητας κατά Lekholm & Zarb, 1985)⁸⁸ είναι 4,5 φορές, πιθανότερο, να έχει επιτυχές αποτέλεσμα σε σχέση με θέσεις όπου υπάρχει οστό κατηγορίας I. Τα παραπάνω σχετίζονται άμεσα, καθώς μόλις 18% των θέσεων εμφύτευσης στην άνω γνάθο δεν περιβάλλονταν από οστό κατηγορίας II και III. Το λιγότερης αιμάτωσης συμπαγές φλοιώδες οστό που συναντάται στην κατηγορία I αποτελεί πτωχότερο θρεπτικό υπόστρωμα⁸⁹ και δεν ευνοεί την τροφοδοσία με οστεογεννητικά κύτταρα στην περιοχή της βλάβης, σ' αντίθεση με το υψηλού αιματικού δυναμικού σπογγώδες οστό των κατ. II & III.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η επίδραση τόσο του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από την εξαγωγή του δοντιού έως την εφαρμογή της Κ.Ο.Α, όσο και του χρόνου που πρέπει να παραμένει η μεμβράνη in situ. Υψηλότερο ποσοστό μείωσης της βλάβης παρατηρείται στη βραχυπρόθεσμη εφαρμογή (6 εβδομάδες μέχρι 6 μήνες μετά την εξαγωγή) σε σχέση τόσο με την άμεση

όσο και με την μακροπρόθεσμη εφαρμογή (περισσότερο από 6 μήνες μετά την εξαγωγή) σύμφωνα με τους Zitzmann et al, (1999)⁸⁷. Αυτό οφείλεται στο γεγονός, ότι στη βραχυπρόθεσμη εφαρμογή, αφενός δίνεται χρόνος στους ιστούς για να επουλωθούν αφετέρου δε σχηματίζονται μεγάλες βλάβες ενός τοιχώματος, λόγω παρατεταμένης απορρόφησης, οι οποίες άλλωστε δεν ευνοούν ούτε τον αρχικό σχηματισμό αιμοπήγματος ούτε τη σταθερότητα της μεμβράνης⁸⁷.

Ο χρόνος που πρέπει να παραμείνει η μεμβράνη, ώστε να έχουμε ικανοποιητική αύξηση σε οστό, δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Οι Fritz et al (2000)⁷², σε πειραματικό μοντέλο με πιθήκους, αναφέρουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στο ποσό του αναγεννημένου οστού που προκύπτει, όταν η μεμβράνη παραμένει *in situ* για διάστημα 2 έως 12 μηνών. Η επουλωτική διαδικασία στον άνθρωπο φαίνεται να είναι βραδύτερη καθώς αναφέρεται ότι το αναγεννημένο οστό είναι ανώριμο πριν τη συμπλήρωση 6 μηνών^{37,38}.

Για όσο διάστημα παραμείνει η μεμβράνη στη θέση της βλάβης πρέπει να είναι σταθερή, διότι τυχόν κινητικότητα επιτρέπει την ανάπτυξη μαλακού ιστού στη θέση του οστού^{88,89}. Για το σκοπό αυτό και σε ενίσχυση των μηχανικών ιδιοτήτων των διαφόρων μεμβρανών, χρησιμοποιούνται οι διάφορες καρφίδες σταθεροποίησης, απορροφήσιμες και μη. Χαρακτηριστικά φαίνεται η συμβολή τους σε μελέτη των Caprio et al, (2000)⁵⁶ στην οποία, ανεξάρτητα από τον τύπο της μεμβράνης, το 63,6% των θέσεων που δέχτηκαν καρφίδες εμφάνισαν απρόσκοπτη επούλωση έναντι 28,6% των θέσεων χωρίς καρφίδες.

Τέλος, η επαρκής κάλυψη της μεμβράνης από τους ιστούς και η σταθερή, χωρίς τάσεις αρχική σύγκλειση του τραύματος με διάφορα είδη κρημνών, όπως και η επαρκής χειρουργική εμπειρία του επεμβαίνοντος θεωρούνται απαραίτητες προϋποθέσεις για την επίτευξη ευνοϊκών αποτελεσμάτων μετά την εφαρμογή της Κ.Ο.Α⁹⁰⁻⁹⁴.

Συμπεράσματα

Η εκτεταμένη, πλέον, χρήση των εμφυτευμάτων καθιστά αναγκαία τη χρησιμοποίηση της Κ.Ο.Α., ώστε να επιτυγχάνεται η τοποθέτησή τους και σε θέσεις που δεν προβλέπονται από το αρχικό χειρουργικό πρωτόκολλο. Η αποτελεσματικότητά της στις περισσότερες των περιπτώσεων αποδεικνύεται από μία σειρά τεκμηριωμένων επιστημονικών εργασιών. Υπό διερεύνηση παραμένει η καταλληλότητα των μέσων που χρησιμοποιούνται, οι διάφορες δηλαδή μεμβράνες. Οι μη απορροφήσιμες, με κύριο αντιπρόσωπο το ePTFE, εξασφαλίζουν την απαραίτητη ακαμψία και διατηρούν το χώρο, ώστε να επιτευχθεί η οστική αναγέννηση. Το ποσοστό επιτυχίας τους είναι σημαντικά υψηλό, ακόμα και σε θέσεις με μεγάλες βλάβες, ιδιαίτερα όταν ενισχύονται από κάποιου είδους μοσχευτικό υλικό. Η αναγκαία,

όμως, δεύτερη επέμβαση, καθώς και το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητά τους επηρεάζεται από την συχνά παρατηρούμενη αποκάλυψή τους, στρέφουν το ενδιαφέρον σε απορροφήσιμα υλικά.

Οι μεμβράνες κολλαγόνου φαίνεται να είναι το πιο ανταγωνιστικό υλικό. Η άριστη βιολογική συμπεριφορά τους, η θετική επίδρασή τους σε μικρομοριακές αλληλεπιδράσεις και η ανύπαρκτη αντιγονικότητά τους αποτελούν τη βάση για τη χρησιμοποίησή τους. Η εφαρμογή τους στο χειρουργικό πεδίο συνοδεύεται από πολύ καλά αποτελέσματα στις περιπτώσεις όπου οι βλάβες είναι ευνοϊκές, κρίνεται, όμως, απαραίτητη η υποστήριξή τους από μόσχευμα, ώστε να αποδώσουν υψηλά ποσοστά οστικής πλήρωσης. Εξάλλου, το σύνολο σχεδόν των κλινικών και ιστολογικών ερευνών παρουσιάζει ίδια αποτελέσματα σε κέρδος οστού τόσο για τις μεμβράνες ePTFE όσο και για τις μεμβράνες κολλαγόνου όταν στην περιοχή της βλάβης τοποθετείται το ίδιο είδος μοσχευτικού υλικού.

Αντικρουόμενα είναι τα συμπεράσματα από τη χρήση της δεύτερης μεγάλης κατηγορίας απορροφήσιμων υλικών, των μεμβρανών από συνθετικά πολυμερή. Η ευκολία στην προμήθεια και στη χρήση τους, η δυνατότητα να επιδέχονται διορθώσεις επί του χειρουργικού πεδίου, ορισμένες αντιμικροβιακές τους ιδιότητες και η, μάλλον, άκαμπτη δομή που λαμβάνουν κατά τη στερεοποίησή τους, υποστηρίζουν την καταλληλότητά τους. Ωστόσο, ο χρόνος μέσα στον οποίο απορροφούνται, που φαίνεται να είναι ανεπαρκής, και το περιβάλλον που δημιουργούν τα συστατικά κατά την αποδόμησή τους, μάλλον, ανατρέπουν τη θετική έκβαση της διαδικασίας. Περαιτέρω έρευνα κρίνεται απαραίτητη για να καταδείξει το καθεστώς, στο οποίο αυτού του είδους οι μεμβράνες θα μπορέσουν να λειτουργήσουν αποτελεσματικά για την Κ.Ο.Α.

Η επιτυχημένη χρήση των μεμβρανών και κατ'επέκταση η επιτυχία της ίδιας της Κ.Ο.Α επηρεάζεται σημαντικά και από άλλες παραμέτρους. Καθοριστικό παράγοντα αποτελεί η υποστήριξη της μεμβράνης από αυτογενές, ξενογενές ή αλλοπλαστικό μοσχευτικό υλικό. Η αρχική σταθεροποίησή της στα όρια της βλάβης με καρφίδες σταθεροποίησης, απορροφήσιμες ή μη, δίνει σημαντικό προβάδισμα στην επούλωση. Τέλος, η ίδια η θέση στην οποία θα εφαρμοστεί η Κ.Ο.Α, καθώς και η αρχική σύγκλειση του τραύματος που θα επιτευχθεί με τα διάφορα είδη κρημνών, καθορίζει την ποιότητα και την ποσότητα του νεοσχηματισμένου οστού.

Συμπερασματικά, η κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση αποτελεί σημαντικό αρωγό στην καθημερινή κλινική πράξη της χειρουργικής εμφυτευματολογίας. Η προσεκτική εκτίμηση της περίπτωσης και η σωστή επιλογή από το πλήθος των προσφερόμενων μέσων είναι η απαραίτητη προϋπόθεση για να επιτευχθούν πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα οστικής πλήρωσης, γεγο-

νός που δίνει την ευχέρεια για ορθότερο σχεδιασμό του συνόλου της αποκατάστασης, σε λειτουργικό και αισθητικό επίπεδο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Branemark P-I, Svensson B, van Steenberghe D. Ten-year survival rates of fixed prostheses on four or six implants ad modum Branemark in full edentulism. *Clin Oral Implants Res* 1995; 6:227-31.
- Nevins M, Langer B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: A long-term retrospective study. *Int J Oral Maxillofac implants* 1993; 8:428-32.
- Dahlin C, Linde A, Gottlow J.& Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 81: 672- 676.
- Wang H-L, Carroll W. G. Guided bone regeneration using bone grafts and collagen membranes. *Quintessence Int* 2001; 32:504-15.
- Hurzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, Caffesse RG. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:315-20.
- Becker W, Becker BE, McGuire MK. Localized ridge augmentation using absorbable pins and ePTFE barrier membranes: A new surgical technique. Case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7:233-45.
- Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D. Comparative study of the effectiveness of GTAM membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14:167-80.
- Dahlin C, Lekholm U, Becker W, et al. Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: A prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10:312-8.
- Buser D, Hirt H- P, Dula K, Berthold H. GBR technique/ implant dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1992; 102:1491-501.
- Dahlin C, Lekholm U, Linde A. Membrane induced bone augmentation at titanium implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991; 11:273-82.
- Simion M, Baldoni M, Zaffe D. Jaw bone enlargement using immediate implant placement associated with a split- crest technique and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12:463-73.
- Gelb DA. Immediate implant surgery: Three- year retrospective evaluation of 50 consecutive cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:388-99.
- Becker W, Becker BE. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: Surgical techniques and case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1990; 10:376-91.
- Tolman D, Keller E. Endosseous implant placement following dental extraction and alveoloplasty: Preliminary report with 6- year follow- up. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991; 6: 24-8.
- Wilson T Jr. Guided tissue regeneration around dental implants in immediate and recent extraction sites: Initial observations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12:185-93.
- Dahlin C, Andersson L, Linde A. Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res* 1991; 2:159-65.
- Becker W, Dahlin C, Becker BE, et al. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: A prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9: 31-40.
- Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites: A clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7 :233-45.
- Andersson B, Odman P, Widmark G, Waas A. Anterior tooth replacement with implants in patients with a narrow alveolar ridge form. A clinical study using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1993; 4:90- 8.
- Augthun M, Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S. Healing of bone defects in combination with immediate implants using the membrane technique. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10:421-28.
- Hurzeler MB, Quinones CR., Schupbach P, Caffesse RG. Guided periodontal tissue regeneration in class II furcation defects following treatment with a synthetic bioabsorbable barrier. *J Periodontol* 1997; 68:498-505.
- Hurzeler MB, Quinones CR, Schupbach P, Caffesse RG. Guided periodontal tissue regeneration in interproximal intrabony defects following treatment with a synthetic bioabsorbable barrier. *J Periodontol* 1997; 68: 489-97.
- Mayfield L, Nobreus N, Attstrom R, Linde A. Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8:10-7
- Mayfield L, Skoglund A, Nobreus N, Attstrom R. Clinical and radiographic evaluation, following delivery of fixed reconstructions, at GBR treated titanium fixtures. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9:292-302.
- Cosci F, Cosci R. Guided bone regeneration for implant placement using absorbable collagen membranes: Case presentations. *Practical Periodontics Aesthet Dent* 1994; 6:35-41.
- Lundgren D, Sennerby L, Faik H, Friberg B, Nyman S. The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5:177-84.
- Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F. Implant placement in large edentulous ridges expanded by GBR using a bioabsorbable collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18:266-75.
- Rodriguez y Baena R, Zaffe D, Pazzaglia UE, Rizzo S. Morphology of peri-implant regenerated bone, in sheep's tibia, by means of guided tissue regeneration. *Minerva Stomatol* 1998; 47:673-87.
- Lundgren D, Nyman S, Mathisen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defects using

- bioabsorbable barriers: An experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20:257-60.
30. Dahlin C, Sandberg E, Alberius P, Linde A. Restoration of mandibular non-union bone defects. An experimental study in rats using an osteopromotive membrane method. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23:237-42.
 31. Dahlin C, Simion M, Nanmark U, Sennerby L. H. Histological morphology of the e-PTFE/ tissue interface in humans subjected to guided bone regeneration in conjunction with oral implant treatment. *Clin Oral Impl Res* 1998; 9:100-6.
 32. Fritz ME, Malmquist J, Jeffcoat M, Hardwick R, Brasswell LD. The use of guided bone regeneration to fill large mandibular defects in monkeys. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9:644-51.
 33. Ito K, Nanba K, Mural S. Effects of bioabsorbable and non-resorbable barrier membranes on bone augmentation in rabbit calvaria. *J Periodontol* 1998; 69:1229-37.
 34. Becmeur F, Geiss S, Laustriat S, Bientz J, Marcellin L & Sauvage P. Histology of teflon. *European Urology* 1990; 17:299-300.
 35. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique: an experimental study in monkeys. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Hand Surgery* 1990; 24:13-9.
 36. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 1994; 9:13-9.
 37. Fugazzotto PA. Report of 302 consecutive ridge augmentation procedures: technical considerations and clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13:358-68.
 38. Simion M, Jovanovic SA, Trisi P, Scarano A, Piattelli A. Vertical augmentation of the crest around implants by the use of membrane and autogenous or allogenic bone in human. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18: 9-22.
 39. Fugazzotto PA. Ridge augmentation with titanium screws and guided tissue regeneration. Technique and report of a case. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8: 335-8.
 40. Lemperle SM, Calhoun CJ, Curran RW, Holmes RE. Bone healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: A comparative study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction, and cancellous autografting in dogs. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101:660-72.
 41. Lundgren AK, Sennerby L, Lundgren D. Guided jawbone regeneration using an experimental rabbit model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:135-40.
 42. Murphy KG. Incidence of characterization and effect of postoperative surgical complications using Gore-Tex periodontal material. Part I. Incidence and character of complications. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995; 15:363-75.
 43. Lang NP, Hammerle CHF, Bragger U, Lehman B, Nyman SR. Guided tissue regeneration in jawbone defects prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5:92-7.
 44. Simion M, Trisi P, Piattelli A. Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14:496-511.
 45. Sableman E. Biology, Biotechnology and Biocompatibility of Collagen. *Biocompatibility of Tissue Analogs*, ed 1. Boca Raton FL: CRC Press, 1985: 27.
 46. Cooperman L, Machaeli D. The immunogenicity of injectable collagen I. A 1-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:638-46.
 47. Johns LP, Merritt K, Agarwal S, Ceravolo FJ. Immunogenicity of a bovine collagen membrane in guided tissue regeneration [abstract 1538]. *J Dent Res* 1992; 71:298.
 48. Pitaru S, Tal H, Sodinger M, Noff M. Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dogs. *J Periodontal Res* 1989; 24: 247-53.
 49. Wang H- L, MacNeil RL. Guided tissue regeneration-Absorbable barriers. *Dent Clin North Am* 1998; 42:505-22.
 50. Blumenthal NM. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol* 1988; 59:830-6.
 51. Botz M, Ronhold CH, Godowski KC, Kunn RD, Southard GL. Intrinsic antimicrobial properties of a bioabsorbable GTR barrier. *J Dent Res* 1997; 76:435 (abstract 3375).
 52. Rosen PS, Reynolds MA. Guided bone regeneration for dehiscence and fenestration defects on implants using an absorbable polymer barrier. *J Periodontol* 2001; 72: 250-6.
 53. Hutmacher D, Hurzeler MB. Biologisch abbaubare Polymere und Membranen für die gesteuerte Geweberegeneration. *Implantologie* 1995; 1: 21- 37.
 54. Hurzeler MB, Weng D, Hutmacher D. Knochenregeneration um Implantate- eine klinische Studie mit einer neuen resorbierbaren Membran. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1996; 51 299-303.
 55. Schliephake H, Kracht D. Vertical ridge augmentation using polylactic membranes in conjunction with immediate implants in periodontically compromised extraction sites. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12:325-34.
 56. Caprio L, Loza J, Lynch S, Genco R. Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol* 2000; 71:1743-9.
 57. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus non-resorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12:100-9.
 58. Mattout P, Mattout C. Conditions for success in guided bone regeneration: Retrospective study on 376 implant sites. *J Periodontol* 2000; 71:1904-9.
 59. Hammerle CHF, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Impl Res* 2001; 12:9-18.
 60. Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R. Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regener-

- ation. Part I. Material alone. *Int J Periodont Res Dent* 1998a; 18:129-37.
61. Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R. Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regeneration. Part II. Material alone. *Int J Periodont Res Dent* 1998b; 18:139-49
62. Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. Healing of dehiscence defects at delayed- immediate implant sites primarily closed by rotated palatal flap following extraction. *Int Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:550-8.
63. Zitzmann NU, Naef R, Schupbach P, Schaerer P. Immediate or delayed immediate implantation versus late implantation when using the principles of guided bone regeneration. *Acta Med Dent Helv* 1996; 1:221- 7.
64. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Long- term results of implants treated with guided bone regeneration: A 5- year prospective study. *Int Oral Maxillofac Implants* 2001; 16:355-66.
65. Aaboe M, Schou S, Hjorting- Hansen E, Helbo M, Vikjaer D. Osseointegration of subperiosteal implants using bovine bone substitute and various membranes. *Clin Oral Impl Res* 2000; 11:51-8.
66. Aaboe M, Pinholt EM, Schou S, Hjorting- Hansen E. Incomplete bone regeneration of rabbit calvarial defects using different membranes. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9:313-20.
67. Dupoirieux L, Pourquier D, Picot MC, Neves M. Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:58- 62.
68. Brunel G, Brocard D, Duffort JF, Jacquet E, Justumus P, Simonet T et al. Bioabsorbable materials for guided bone regeneration prior to implant placement and 7- year follow- up: report of 14 cases. *J Periodontol* 2001; 72:257-64.
69. Hammerle CH, Olah AJ, Schmid J, Fluckiger L, Gogolewski S, Winkler JR, Lang NP. The biological effect of natural bone mineral on bone neoformation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res* 1997 Jun; 8(3):198-207.
70. Hurzeler MB, Quinones CR, Schupbach P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clin Oral Implants Res* 1997 Dec; 8(6):535-6.
71. Gotfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E. Immediate implant placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 1994 Jun; 5(2):83-91.
72. Fritz ME, Jeffcoat MK, Reddy M, Koth D, Braswell LD, Malmquist J, Lemons J. Guided bone regeneration of large mandibular defects in a primate model. *J Periodontol* 2000; 71:1484-91.
73. Lekholm U, Sennerby L, Roos J, Becker W. Soft tissue and marginal bone conditions at osseointegrated implants that have exposed threads: A 5- year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 1: 11- 25.
74. Marinucci L, Lilli C, Baroni T, Becchetti E, Belcastro S, Balducci C, Locci P. In vitro comparison of bioabsorbable and non- resorbable membranes in bone regeneration. *J Periodontol* 2001; 72:753-9.
75. Emonard H, Grimaud JA, Nusgens B, Lapiere CHM, Foidart JM. Reconstituted basement- membrane matrix modulates fibroblast activities in vitro. *J Cell Physiol* 1987 ; 133: 95-102.
76. Royce PM, Barnes MJ. Interaction of embryonic chick calvarial bone cells with collagen substrata ; attachment characteristics and growth behaviour. *Connect Tissue Res* 1988; 17:55-70.
77. Keski- Oja J, Raghov R, Sawdey M. Regulation of the mRNA for type I plasminogen activator inhibitor, fibronectin, and type I procollagen by transforming growth factor- β . *J Biol Chem* 1988; 263: 3111-15.
78. Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Independent regulation of collagenase, 72- kDa progelatinase, and metalloproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor- β . *J Biol Chem* 1989; 264: 1860-9.
79. Pfeilschifter J, Diel I, Scheppach B et al. Concentration of transforming growth factor beta in human bone tissue: relationship to age, menopause, bone turnover and bone volume. *J Bone Miner Res* 1998; 13:716-30.
80. Kirk MD, Kahn AJ. Extracellular matrix synthesized by clonal osteogenic cells in osteoinductive in vivo and in vitro: role of transforming growth factor- β 1 in osteoblast cell- matrix interaction. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1202-8.
81. Locci P, Marinucci L, Lilli C, Martinese D, Becchetti E. Transforming growth factor- β 1- hyaluronic acid interaction. *Cell Tissue Res* 1995; 281:317-24.
82. Bain CA. Smoking and implant failure. Benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11:756-9.
83. De Brayn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implant Res* 1994; 5: 260- 264.
84. Jaffin RA, Bermann C. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone. A 5- year analysis. *J Periodontol* 1991;62: 2- 4.
85. Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri- implant tissue. A retrospective study. *J Prost Dent* 1996; 76:592-6.
86. Tonetti MS, Pini- Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. *J Clin Periodontol* 1995; 22:229-34.
87. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol* 1999; 26:673-82.
88. Lekholm U, Zarb GA.(1985) Patient selection and preparation. In: *Tissue- integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. eds Branemark, P- I, Zarb GA & Albrektsson T, pp 199-209. Chicago: Quintessence.
89. Misch CE. Density of bone. Effect on treatment plans, surgical approach, healing and progressive bone loading. *Int J Oral Implantology* 1990; 6:23-31.
90. Bahat O, Handelsman M. Periodontal reconstructive flaps- Classification and surgical considerations. *Int J Periodontics Res Dent* 1991; 11:481-7.
91. Nemcovsky CE, Artzi Z. Split palatal flap: A surgical

- approach for primary soft tissue healing in ridge augmentation procedures. Technique and clinical results. *Int J Periodontics Res Dent* 1999; 19:175-81.
92. Hurzeler MB, Weng D. Functional and esthetic outcome enhancement of periodontal surgery by application of plastic surgery principles. *Int J Periodontics Res Dent* 1993; 13:313-33.
93. Jovanovic SA, Nevins M. Bone formation utilizing titanium reinforced barrier membranes. *Int J Periodontics Res Dent* 1994; 15:57-69.
94. Lazarra R. Immediate implant placement into extraction sites: surgical and restorative advantages. *Int J Periodontics Res Dent* 1992; 12:97-111.