

Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την έκβαση κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης

Λ. ΚΑΛΟΓΕΡΑΚΗ¹, Π. ΜΠΟΣΝΑ², Λ. ΤΣΑΛΙΚΗΣ³

Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Οδοντιατρική Σχολή του Α.Π.Θ.

Evaluation of the factors affecting the outcomes of the technique of Guided Tissue Regeneration

L. KALOGERAKI¹, P. BOSNA², L. TSALIKIS³

Dept. of Preventive Dentistry, Periodontology and Biology of implants, Aristotle University of Thessaloniki.

Περίληψη

Η Κατευθυνόμενη Ιστική Αναγέννηση (Κ.Ι.Α.) αποτελεί μία χειρουργική τεχνική, η οποία αποσκοπεί στην αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών που έχουν χαθεί από την περιοδοντική νόσο. Σήμερα χρησιμοποιείται στη θεραπεία, κυρίως, των ενδοοστικών βλαβών και σε περιπτώσεις εμπλοκής διχασμών δίνοντας θετικά αποτελέσματα.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση των αποτελεσμάτων της Κ.Ι.Α. είναι ποικίλλοι και αφορούν τον ασθενή, την οστική βλάβη, την καθεαυτού τεχνική της κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης, τα χρησιμοποιούμενα υλικά και τέλος, ανατομικούς παράγοντες. Οι σπουδαιότεροι από αυτούς είναι το κάπνισμα, η στοματική υγιεινή, η μορφολογία της οστικής βλάβης, το είδος των μεμβρανών, η τυχόν αποκάλυψή τους και η εμπειρία του θεράποντος.

Σε ότι αφορά τη διατήρηση των κλινικών αποτελεσμάτων της τεχνικής, μακροπρόθεσμα, έρευνες διάρκειας 4 και 5 χρόνων έδειξαν ότι τα κέρδη πρόσφυσης παραμένουν σταθερά.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Κ.Ι.Α. στη θεραπεία των περιοδοντικών βλαβών μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση, ενδοοστικές βλάβες, εμπλοκή διχασμών, μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Summary

G.T.R. is a surgical technique that regenerates periodontal tissues lost from periodontitis. It is mainly used nowadays for the treatment of intrabony defects, furcation involvements giving positive results.

The factors that are affecting the outcomes of G.T.R. are variable such as factors concerning the patient, the osseous lesions, the materials used, technical factors and finally anatomical factors. The most important of them are smoking, oral hygiene, the morphology of the osseous lesions, the types of the membranes, membrane exposure and therapist's experience.

4 and 5-year follow-up studies show the maintenance of the results that GTR has gained.

The goal of this study is to examine the factors that are affecting the outcomes of the technique and the evaluation of the long-term results.

KEY WORDS: Guided tissue regeneration, intrabony defects, furcation involvements, long-term results.

Στάλθηκε στις 29.9.2005. Εγκρίθηκε στις 28.11.2005.

¹ Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΑΣΤΑ, Άμστερνταμ

² Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

³ Επίκουρος Καθηγητής

Received on 29th Sept., 2005. Accepted on 28th Nov., 2005.

¹ Postgraduated student

² Postgraduated student

³ Assistant Professor

Εισαγωγή

Η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου αποτελούσε πάντα πεδίο έρευνας πολλών επιστημόνων. Στις προχωρημένες μορφές περιοδοντίτιδας σήμερα χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά οι χειρουργικές τεχνικές. Αυτές ανάλογα με τη μέθοδο που εφαρμόζεται διακρίνονται σε αφαιρετικές, αναπλαστικές και αναγεννητικές. Στην τελευταία κατηγορία ανήκει και η κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση που στόχο έχει την αναγέννηση των χαμένων περιοδοντικών ιστών. Σύμφωνα με τον Nyman, η τοποθέτηση ενός φυσικού φραγμού ανάμεσα στον κρημνό και την επιφάνεια της ρίζας αποκλείει τον ουλικό συνδετικό ιστό και το επιθήλιο από τη διαδικασία της επούλωσης, δίνοντας, έτσι, την ευκαιρία στα κύτταρα του περιριζίου να επαναποικίσουν την επιφάνεια της ρίζας¹.

Η Κατευθυνόμενη Ιστική Αναγέννηση (Κ.Ι.Α.) χρησιμοποιήθηκε σε θεραπεία ανθρώπινου δοντιού για πρώτη φορά από τον Nyman και τους συνεργάτες του το 1982¹. Το δόντι ήταν προγραμματισμένο να εξαχθεί και έτσι πρόσφερε τη δυνατότητα ιστολογικής μελέτης. Πραγματοποιήθηκε ανύψωση κρημνού ολικού πάχους, ριζική απόξεση και απομάκρυνση του κοκκιώδους ιστού και διαπιστώθηκε η ύπαρξη περιοδοντικού θυλάκου 11 χιλιοστών. Πριν την επαναφορά του κρημνού, προσαρμόστηκε μία μεμβράνη που κάλυπτε μέρος της αποσυνδεδεμένης ριζικής επιφάνειας, το οστικό έλλειμμα και μέρος από το περιβάλλον οστό περιφερειακά της βλάβης. Ιστολογική ανάλυση μετά από 3 μήνες επούλωσης αποκάλυψε πως νέα οστεΐνη με εισερχόμενες ίνες κολλαγόνου σχηματίστηκε στη ριζική επιφάνεια που προηγουμένα είχε εκτεθεί.

Σε άλλες μεταγενέστερες κλινικές και ιστολογικές μελέτες, τα αποτελέσματα έδειξαν πως σε σημαντικό βαθμό – αλλά με διαφορετικό ποσοστό – διαπιστώθηκε νέος συνδετικός ιστός στο θεραπευμένο δόντι. Φαίνεται ότι το τελικό αποτέλεσμα επηρεάζεται από μια σειρά παραγόντων, οι οποίοι για λόγους μελέτης μπορούν να διαχωριστούν σε κατηγορίες, όπως:

- 1) Παράγοντες που αφορούν στον ασθενή.
- 2) Παράγοντες που αφορούν στη μορφολογία της οστικής βλάβης.
- 3) Ανατομικοί παράγοντες.
- 4) Παράγοντες που είναι συνδεδεμένοι με την τεχνική της κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης.
- 5) Παράγοντες που αφορούν τα χρησιμοποιούμενα υλικά.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Κ.Ι.Α. στη θεραπεία των περιοδοντικών βλαβών μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

1) Παράγοντες που αφορούν στον ασθενή

Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται ο

έλεγχος της μικροβιακής πλάκας από τον ασθενή, η ηλικία, το στρες, το κάπνισμα και η παρουσία συστηματικών νόσων, όπως ο μη ελεγχόμενος διαβήτης.

Αποτελεί μια γενική παρατήρηση ότι ασθενείς με καλή στοματική υγιεινή εμφανίζουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνους που εφαρμόζουν φτωχή στοματική υγιεινή²⁻⁵. Συγκεκριμένα και σε ότι αφορά την Κ.Ι.Α., σε έρευνα των Cortellini και συν. (1994)⁵, παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 4 ετών 23 ασθενείς μετά από θεραπεία με Κ.Ι.Α. και διαπιστώθηκε ένα κέρδος πρόσφυσης, κατά μέσο όρο, 4.1 mm μετά από 1 χρόνο αυστηρού ελέγχου πλάκας. Το αποτέλεσμα αυτό παρέμεινε σταθερό για άλλα 3 χρόνια σε 15 ασθενείς που επανακαλούνταν κάθε 3 μήνες. Στους άλλους 8 που είχαν λάβει σποραδική φροντίδα διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος, 2.8 mm από το αρχικό κέρδος, που παρατηρήθηκε τον πρώτο χρόνο, χάθηκε στα επόμενα τρία έτη. Επιπλέον, ανιχνεύτηκε περισσότερο συχνά *P. Gingivalis* και *P. Intermedia* σε αυτούς τους ασθενείς⁵. Σε μια ακόμη μελέτη των Machtei και συν. (1994)³ σε ασθενείς με εμπλοκή διχασμού στους κάτω γομφίους βρέθηκε ότι όσοι εμφάνιζαν δείκτη πλάκας Pl=0 είχαν καλύτερη ανταπόκριση των αναγεννητικών ιστών από αυτούς με δείκτη πλάκας Pl≥1.

Η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει τα μετεγχειρητικά τραύματα στα οποία υπάρχει μια πρώιμη ισχαιμία. Τα ισχαιμικά τραύματα στα ζώα μεγάλης ηλικίας έχουν σημαντικά μικρότερο αριθμό μονοκύτταρων, που διεισδύουν μέσα σ' αυτά και παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργία σε σύγκριση με αυτά των νεότερων ζώων^{6,7}. Κάτω από αυτό το πρίσμα, είναι πιθανόν, η ηλικία να επηρεάζει τα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α., ο παράγοντας αυτός όμως στερείται τεκμηριωμένων αποδείξεων. Είναι δύσκολο να προσδιορισθεί η ηλικία η οποία μπορεί ν' αποτελέσει παράγοντα επικινδυνότητας στις αναγεννητικές τεχνικές. Θεωρείται ότι σε ασθενείς πάνω από 65 ετών υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να δημιουργηθεί κάποιο πρόβλημα³. Πάντως σε ηλικίες μέχρι 66 χρονών, έχει παρατηρηθεί από μελέτες, ότι η ηλικία δεν επηρεάζει την έκβαση της Κ.Ι.Α.. Οι Machtei και συν. το 1994³ εφάρμοσαν την Κ.Ι.Α. σε ασθενείς που είχαν χωρίσει σε δύο ηλικιακά γκρουπ: των νεότερων από 24-44 και των μεγαλύτερων από 48-66. Τα κλινικά αποτελέσματα της τεχνικής ήταν σχεδόν πανομοιότυπα και στα δύο γκρουπ, γεγονός που υποδηλώνει, ότι η ηλικία στα περιορισμένα όρια αυτής της μελέτης δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιτυχίας της Κ.Ι.Α.. Οι Ehmke και συν. το 2003⁸ σε μία μελέτη διερεύνησης πιθανών παραγόντων επιτυχίας εφάρμοσαν την Κ.Ι.Α. σε ασθενείς ηλικίας από 18-65 ετών, χωρίς να διαχωρίσουν τους εξεταζόμενους σε ηλικιακά γκρουπ. Παρ' όλα αυτά η ηλικία των ασθενών δε φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα της τεχνικής. Οι έρευνες, συνήθως, συμπεριλαμβάνουν ασθενείς μέχρι

65 χρόνων και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο δεν έχουμε στοιχεία για τα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α. σε άτομα που υπερβαίνουν την ηλικία αυτή.

Μέχρι σήμερα το στρες έχει συνδεθεί με την αμέλεια της στοματικής υγιεινής, την αύξηση του καπνίσματος και την απορρύθμιση του διαβήτη. Έχουν επίσης προταθεί διάφορες θεωρίες που συσχετίζουν το στρες με την περιοδοντική νόσο⁹. Ασθενείς με υψηλού βαθμού άγχους έχουν αυξημένα συστηματικά επίπεδα κορτιζόλης. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης μπορούν να προκαλέσουν διάφορους μηχανισμούς απάντησης του ξενιστή, όπως τροποποίηση της λειτουργίας των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, παραγωγή αντισωμάτων, δραστηριοποίηση και λειτουργία ουδετερόφιλων. Είναι γνωστό και ότι το στρες μπορεί να ρυθμίσει προς τα κάτω την κυτταρική ανοσολογική απάντηση και να παρεμποδίσει την επικοινωνία ανάμεσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή¹⁰. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το στρες μπορεί να επιδρά σε μία μειωμένη απάντηση του ξενιστή στην περιοδοντική θεραπεία¹¹. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν έρευνες που να συνδέουν άμεσα το στρες με την έκβαση του θεραπευτικού αποτελέσματος της Κ.Ι.Α.. Οι επιπτώσεις (άμεσες και έμμεσες), όμως, που προκαλεί στο περιοδόντιο, αναγκάζουν τον θεράποντα ιατρό να αποφεύγει την εφαρμογή της Κ.Ι.Α. σε άτομα με έντονο άγχος.

Εκτεταμένες έρευνες έχουν γίνει και σχετικά με την αρνητική επίδραση του καπνίσματος στη θεραπεία με Κ.Ι.Α.. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Tonetti και συν. (1995)¹² αποδείχθηκε πως οι καπνιστές είχαν αρκετά μικρότερο κλινικό κέρδος πρόσφυσης (2,1±1,2mm) σε αντίθεση με τους μη καπνιστές (5,2±1,9mm). Αυτό το αποτέλεσμα παρέμεινε στατιστικά σημαντικό, ανεξάρτητα από τα επίπεδα του δείκτη υγιεινής και της αρχικής ανατομικής μορφολογίας της βλάβης¹². Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής εξηγήθηκαν από το γεγονός ότι οι καπνιστές είχαν την τάση να χάνουν το μεγαλύτερο τμήμα του νεοσχηματιζόμενου ιστού κάτω από τις μεμβράνες, κατά τη φάση ωρίμανσης (μετά την απομάκρυνση των μεμβρανών), σε μεγαλύτερη συχνότητα από τους μη καπνιστές. Σε άλλη έρευνα των Trombelli & Scabbia (1997)⁴, θεραπεύτηκαν καπνιστές (άτομα που καπνίζουν πάνω από 10 τσιγάρα τη μέρα) και μη καπνιστές με βαθείς θυλάκους ≥4 mm και υφίζησης ούλων τάξης I και II, κατά Miller, με την τεχνική της Κ.Ι.Α.. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά στο νεοσχηματισμένο ιστό, αλλά στους καπνιστές βρέθηκε μεγαλύτερη έκταση αποκεκαλυμμένης μεμβράνης^{13,14}. Μία ακόμη μελέτη των Ehmke και συν. (2003)⁸ έδειξε ότι οι μη καπνιστές σε θεραπεία της Κ.Ι.Α. με μεμβράνες πολυλακτικής είχαν περισσότερο κέρδος σε οστό (2,2±1,1 mm), σε σύγκριση με τους ενεργούς καπνιστές (0,9±1.0 mm) και αυτούς που είχαν σταματήσει το

κάπνισμα αμέσως πριν το χειρουργείο (0.8±1.0 mm). Μία πρόσφατη έρευνα των Σταυρόπουλου και συν. (2004)¹⁵ έδειξε ότι οι καπνιστές είχαν περίπου 1mm λιγότερο κέρδος στο κλινικό επίπεδο πρόσφυσης και 7 φορές λιγότερες πιθανότητες να κερδίσουν 4 mm στο κλινικό επίπεδο πρόσφυσης από ότι οι μη καπνιστές. Ενδιαφέρονσα είναι και η μελέτη των Kadhal και συν. (1996)¹⁶, όπου διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα 1 χρόνο πριν τη χειρουργική θεραπεία είχαν την ίδια ανταπόκριση με τους μη καπνιστές.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα επιδρά στο κλινικό αποτέλεσμα της αναγεννητικής διαδικασίας δεν έχει πλήρως διαπιστωθεί, όμως, in vitro μελέτες απέδειξαν ότι η νικοτίνη και τα παράγωγα προϊόντα του καπνού επηρεάζουν αρνητικά τον πολλαπλασιασμό, την προσκόλληση και τη χημειοταξία των κυττάρων του περιριζίου (Γιαννοπούλου 1999)¹⁷, (Cattaneo 2000)¹⁸ και επαυξάνουν την επίδραση των περιοδοντικά παθογόνων τοξινών (Sayers 1999)¹⁹. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί στους καπνιστές μείωση της μεταφοράς και του μεταβολισμού του οξυγόνου, εξαιτίας του μονοξειδίου του άνθρακα και, επίσης, μείωση του εφοδιασμού του περιφερικού αίματος, λόγω αγγειοσυστολής προκαλούμενης από τη νικοτίνη (Silverstein 1992)²⁰. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι το κάπνισμα προκαλεί μείωση ή αναστολή της χημειοτακτικής και φαγοκυτταρικής ικανότητας των φαγοκυττάρων και μείωση των βιοθητικών λεμφοκυττάρων (Th)^{13,21}. Μάλιστα, τα παριπάνω μπορούν να εξηγήσουν τη μεγαλύτερη συχνότητα της αποκάλυψης της μεμβράνης στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές, λόγω ανεπαρκούς επιβίωσης του κρημνού, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές έρευνες, (Trombelli & Scabbia 1997)¹³, (Trombelli 1997)²², (Ling 2003)²³, (Stavropoulos 2004)¹⁵. Ακόμη, η νικοτίνη προκαλεί υπερέκκριση της επινεφρίνης²¹, η οποία εμποδίζει τη σύνθεση της φιμπρονεκτίνης και του κολλαγόνου τύπου I, ενώ προωθεί την αποσύνθεση του κολλαγόνου με την ικανότητα να αυξάνει τη δραστηριότητα της κολλαγενάσης^{13,24}. Με αυτούς τους μηχανισμούς το κάπνισμα μπορεί να εμπλεχθεί σε διάφορα στάδια της αναγεννητικής τεχνικής και να επηρεάσει την επούλωση.

Ο μη ελεγχόμενος διαβήτης θεωρητικά αποτελεί παράγοντα αποτυχίας των αναγεννητικών τεχνικών αν και δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση παρά μόνο αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Είναι γνωστό, ότι οι διαβητικοί διατρέχουν περισσότερο κίνδυνο επιμόλυνσης που σχετίζεται με τραύμα ή χειρουργείο^{25,26}. Σε έρευνα των Σταυρόπουλου και συν. (2004)¹⁵, σε 47 ενδοοστικές βλάβες σε 32 ασθενείς, μόνο σε 2 περιπτώσεις υπήρξε υφίζηση των ούλων στην υπερώα επιφάνεια εκθέτοντας, έτσι, μία ευρεία περιοχή της μεμβράνης (4x4 mm). Και οι δύο περιπτώσεις προερχόταν από τον ίδιο ασθενή που έπασχε από διαβήτη. Ο μη ελεγχόμενος διαβήτης έχει συσχετισθεί με συνεχή

απώλεια πρόσφυσης και οστού. Είναι πιθανόν στα διαβητικά αυτά άτομα να επηρεάζεται η επούλωση από μία λειτουργία του ελέγχου του μεταβολισμού της γλυκόζης²⁷.

2) Παράγοντες που αφορούν την μορφολογία της οστικής θλάξης

Παλιότερες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στις βαθιές ενδοοστικές βλάβες τριών τοιχωμάτων υπάρχει μεγαλύτερο κέρδος πρόσφυσης απ' ό,τι στις βλάβες δύο και ενός τοιχωμάτων μετά την εφαρμογή της Κ.Ι.Α., (Cortellini 1993)²⁸ (Benquè 1997)²⁹. Όμως, άλλες αναλύσεις των αποτελεσμάτων της Κ.Ι.Α. αποκάλυψαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον αριθμό των εναπομεινάντων οστικών τοιχωμάτων και στα αποτελέσματα της τεχνικής (Tonetti 1993)³⁰, (Tonetti 1996)³¹, (Trombelli 1997)²², (Mayfield 1998)³². Ευρήματα από πολλές έρευνες κατέληξαν στο ότι οι βαθιές και στενές ενδοοστικές βλάβες είναι αυτές, με τις οποίες θα έχουμε τα πιο θετικά αποτελέσματα από τη θεραπεία με κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση^{29,33}. Σύμφωνα με μελέτες, το κέρδος στο επίπεδο πρόσφυσης (PAL) που αποκτήθηκε με την τεχνική της Κ.Ι.Α. συσχετίζεται με το αρχικό επίπεδο πρόσφυσης, δηλαδή όσο πιο βαθιά βρίσκεται το τελευταίο τόσο το κέρδος είναι μεγαλύτερο (Falk 1997)², (Mayfield 1998)³², (Stavropoulos 2004)¹⁵. Όμως, οι Cortellini και συν., το 1998, σε έρευνά τους έδειξαν ότι το βάθος της βλάβης δεν επιδρά στα αποτελέσματα της τεχνικής³⁴. Στη μελέτη των Tonetti και συν. (1996) αποδεικνύεται ότι όσο μικρότερη σε εύρος είναι η γωνία της οστικής βλάβης ακτινογραφικά τόσο θετικότερα είναι τα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α.³¹. Οι Florès-de-Jacoby και συν., το 1994, απέδειξαν ότι μεταξύ οριζοντίων, καθέτων και συνδυασμού και των δύο οστικών βλαβών, οι συνδυασμένες βλάβες αποδίδουν μεγαλύτερη πλήρωση της αρχικής βλάβης, όπως αυτή διαπιστώθηκε με επέμβαση επαναπροσπέλασης της βλάβης μετά από εννιά μήνες³⁵. Σε ότι αφορά την εμπλοκή των διχασμών, οι περισσότερες έρευνες αναφέρουν θετικά αποτελέσματα στις περιπτώσεις II βαθμού της κάτω γνάθου (Caffesse 1990)³⁶, ενώ λιγότερο θετικά αποτελέσματα αναφέρονται στις περιπτώσεις διχασμών III βαθμού κάτω γνάθου (Ronotiero 1995)³⁷, (Becker 1998)³⁸ και στους διχασμούς II βαθμού της άνω γνάθου (Ronotiero 1987)³⁹, (Metzler 1991)⁴⁰, που θεραπεύθηκαν με e-PTFE μεμβράνες. Στις μελέτες αυτές, σε ποσοστό 67% των διχασμών II βαθμού και σε 25% των διχασμών III βαθμού επιτεύχθηκε πλήρης σύγκλιση της βλάβης. Τα θεαματικά αυτά αποτελέσματα σε ότι αφορά τους διχασμούς III βαθμού δεν επαληθεύτηκαν σε άλλες μελέτες. Οι Ronotiero & Lindhe, το 1995, αναφέρουν ότι σε καμία βλάβη διχασμού III βαθμού άνω γνάθου δεν επιτεύχθηκε πλήρης σύγκλιση. Οι Metzler

και συν., το 1991, συνέκριναν την τεχνική της Κ.Ι.Α. με μεμβράνες e-PTFE με την κλασική χειρουργική θεραπεία στις περιπτώσεις διχασμών II βαθμού άνω γνάθου. Παρατήρησαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην υφίζηση, στο μετρήσιμο βάθος θυλάκου και στο κλινικό κέρδος πρόσφυσης⁴⁰. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών περιόρισαν τη χρήση της Κ.Ι.Α. σε κάτω γομφίους με εμπλοκή II βαθμού και σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, σε ορισμένους της άνω, με εμπλοκή διχασμού II βαθμού. Οι Ronotiero και συν. (1987)³⁹ παρατήρησαν ότι στις εμπλοκές διχασμού II βαθμού και η παρειακή και η γλωσσική πλευρά ανταποκρίνονται το ίδιο στην αναγεννητική θεραπεία. Οι ίδιοι ερευνητές, το 1992, μελέτησαν την επίδραση της μορφολογίας των εμπλοκών του διχασμού III βαθμού στην αναγεννητική θεραπεία σε οστικές βλάβες που οι ίδιοι δημιούργησαν σε σκυλιά²¹. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε, πλήρως, νέα πρόσφυση στα δόντια, όπου δημιουργήθηκε τεχνητή βλάβη βαθειά και ευρεία, μεγέθους 5 mm, σε ακρορριζικομυλική κατεύθυνση και 4 mm σε εγγύς-άπω και στα δόντια με τεχνητή βλάβη διχασμού πάνω από 3 mm σε ακρορριζικομυλική κατεύθυνση. Αντίθετα, σε μικρές βλάβες (2x2mm) επιτεύχθηκε, πλήρως, νέα πρόσφυση²¹. Συμπερασματικά, ο προχειρουργικός ακτινογραφικός έλεγχος μπορεί να μας δώσει σημαντικές ενδείξεις για την εφαρμογή της Κ.Ι.Α. στους διχασμούς III τάξης. Μία μακριά ρίζα, μία ευρεία είσοδος διχασμού και το τόξο του διχασμού μυλικής της φατνιακής κορυφής, έχουν αρνητική επίδραση στην επιτυχία της θεραπείας⁴¹.

Συμπερασματικά, η θεραπεία των βλαβών στην άνω γνάθο και τρίτου βαθμού στην άνω και κάτω γνάθο είναι, γενικώς, απρόβλεπτη. Περιπτώσεις εμπλοκής δευτέρου βαθμού σε γομφίους της κάτω γνάθου πλειονακά ή γλωσσικά, φαίνεται ότι παρουσιάζουν πλεονεκτήματα στη χρήση της μεθόδου της Κ.Ι.Α.⁴²⁻⁴⁶.

3) Ανατομική μορφολογία ριζικής επιφάνειας

Από πειραματική μελέτη των Novaes και συν. (2001) σε σκυλιά αναφέρθηκε ότι οι κοιλάνσεις της διατομής των ριζών, ειδικά στους κάτω γομφίους⁴⁷, είναι σημαντικός παράγοντας πιθανής αποτυχίας. Οι προσεκβολές της αδαμαντίνης, οι γλωσσικές αύλακες και οι ανωμαλίες της μορφολογίας της ρίζας ευνοούν τη κατακράτηση της μικροβιακής πλάκας (Kadhal 1996)⁴⁸ και ο ασθενής αδυνατεί να κρατήσει υψηλό επίπεδο στοματικής υγιεινής, γεγονός το οποίο όμως επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της τεχνικής²⁻⁵. Τα παραπάνω μορφολογικά γνωρίσματα των ριζών δημιουργούν και ένα, ακόμη, πρόβλημα. Οι μη απορροφήσιμες e-PTFE μεμβράνες δεν προσαρμόζονται στην ανώμαλη ανατομική μορφολογία της ριζικής επιφάνειας αφήνοντας, έτσι, χώρο ανάμεσα στη μεμβράνη και στη ριζική επιφάνεια, επιτρέποντας τη μετανάστευση του προσεφυ-

κότος επιθηλίου. Όμως, έτσι, καταρρίπτεται μια βασική αρχή για να πραγματοποιηθεί η ιστική αναγέννηση: ο αποκλεισμός του προσπεφυκότος επιθηλίου από την περιοχή⁴⁷.

4) Παράγοντες που είναι συνδεδεμένοι με την τεχνική της κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης

Άλλες έρευνες προσπάθησαν να εξετάσουν τη δράση άλλων παραγόντων που, ίσως, να επηρεάζουν τα αποτελέσματα της θεραπείας. Αυτοί είναι η τυχόν αποκάλυψη της μεμβράνης, η διατήρηση του χώρου κάτω από τις μεμβράνες, ο έλεγχος της πιθανής μόλυνσης από μικροβιακά στελέχη, η εκπαίδευση και η εμπειρία του θεράποντος, οι τεχνικές δυσκολίες που αντιμετωπίζονται κατά την τοποθέτηση της μεμβράνης, η απάντηση των ιστών στην προχειρουργική θεραπεία, τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν και η μετεγχειρητική φροντίδα.

Η αποκάλυψη της μεμβράνης είναι ένα, όχι σπάνιο, φαινόμενο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις μη απορροφήσιμες μεμβράνες είναι αναμφισβήτητο το γεγονός ότι η αποκάλυψή τους οδηγεί στη μικροβιακή αποίκηση και οδηγεί σε μειωμένο κέρδος πρόσφυσης (Trombelli 1997)⁴⁹. Σε ότι αφορά τις απορροφήσιμες μεμβράνες έχουμε αντιφατικά αποτελέσματα (Mayfield 1998)³², (Falk 1997)², (Christgau 1997a)^{50,51}. Οι Machtei και συν. (2001)⁵² ανέφεραν όμοια αναγεννητικά αποτελέσματα στα δόντια με διχασμούς II βαθμού που θεραπεύτηκαν με απορροφήσιμες μεμβράνες, όταν κάποιες από αυτές παρέμειναν καλυμμένες από τον κρημό, καθ' όλη τη διάρκεια της επούλωσης, και όταν κάποιες άλλες αποκαλύφθηκαν σε μεγάλο βαθμό στις πρώτες 6 βδομάδες μετεγχειρητικά. Όμοια αποτελέσματα παρατήρησε και οι Christgau και συν. σε μελέτη που έκαναν χρησιμοποιώντας απορροφήσιμες μεμβράνες σε ενδοοστικές βλάβες⁵³. Αντίθετα, οι Zuchelli και συν. αναφέρουν ότι στις ενδοοστικές βλάβες που θεραπεύσαν με απορροφήσιμες μεμβράνες το κέρδος πρόσφυσης ήταν σημαντικά μικρότερο από αυτές όπου δεν παρατηρήθηκε αποκάλυψη⁵⁴. Η αποκεκαλυμμένη μεμβράνη αποδείχτηκε από τους Ling και συν. (2003)²³ ότι έχει μεγαλύτερο αριθμό *A. Actinomycetemcomitans*, ο οποίος μπορεί να αποτελέσει τον κύριο παράγοντα αποτυχίας της Κ.Ι.Α. σε αυτή την περίπτωση. Στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα σημεία, στα οποία αποκαλύφθηκε μη απορροφήσιμη μεμβράνη, εμφανίζουν τάση να έχουν μικρότερο κέρδος πρόσφυσης έξι μήνες μετά την εφαρμογή της Κ.Ι.Α.. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση πάνω στην επίδραση της αποκάλυψης των απορροφούμενων μεμβρανών, έδειξε μόνο μία μικρή αρνητική επίδραση στο κλινικό κέρδος πρόσφυσης (Machtei 2001)⁵². Οι βιοδιασπώμενες μεμβράνες, λόγω της διάλυσης που υφίστανται από το σάλιο, δε λειτουργούν ως συλλέκτες και αγωγοί μικροβίων σε περίπτωση που μείνουν ακάλυπτες σε κάποιο τμήμα τους, όπως συμ-

βαίνει με τις μη βιοδιασπώμενες, ενώ έρευνες των Hou και συν. (2004)⁵⁵ έχουν αποδείξει πως η επιπλοκή της αποκάλυψης στις απορροφήσιμες μεμβράνες είναι, συνήθως, μικρότερη, επειδή το τμήμα που αποκαλύπτεται απορροφάται αυθόρμητα. Συμπερασματικά, η αποκάλυψη της μεμβράνης φαίνεται να επιδρά μόνο στις μη απορροφήσιμες, ενώ στις απορροφήσιμες δεν επηρεάζει αισθητά τα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Επίσης, η παρουσία κάποιων μικροοργανισμών φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ανασταλτική στην αναγέννηση ιστών, όπως ο *P. Gingivalis*, ο οποίος ανιχνεύτηκε σε περιοχές που είχε προηγηθεί απώλεια της πρόσφυσης, μετά την απομάκρυνση της μεμβράνης, σε μελέτη των Ling και συν. (2003)²³. Η παραπάνω έρευνα έχει αποδείξει έναν αρνητικό συσχετισμό μεταξύ της βακτηριακής μόλυνσης της μεμβράνης και του κλινικού κέρδους πρόσφυσης²³. Σε έρευνα των Ehmke και συν. (2003)⁸ διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς, στους οποίους βρέθηκε *P. Gingivalis*, εμφανίζουν την τάση να αποκτούν λιγότερο κέρδος οστού μετά από θεραπεία με Κ.Ι.Α.. Οι Rüdinger και συν., το 2003, συσχέτισαν τη συχνότητα της αποίκησης του *P. Gingivalis* στις μεμβράνες με την υποοστική παρουσία του μικροβίου στα υπόλοιπα δόντια⁵⁶. Οι Machtei και συν., το 1994, αναφέρουν ότι η επιμόλυνση με *A. Actinomycetemcomitans* επιδρά αρνητικά στα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α. και συστήνουν την αντιμικροβιακή κάλυψη του ασθενή³. Παρόλα αυτά, άλλες έρευνες έδειξαν ότι η αντιμικροβιακή αγωγή δεν επιδρά στα αποτελέσματα της τεχνικής (Ehmke 2003)⁸, (Loos 2002)⁵⁷. Τα χαρακτηριστικά της υφής της μεμβράνης και της αρχιτεκτονικής της δομής επηρεάζουν την έκταση της βακτηριακής επιμόλυνσης της μεμβράνης από μικροοργανισμούς, όπως *A. Actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *B. Forsythus* και *P. Micros*^{58,59}. Βακτηριακή επιμόλυνση είναι δυνατόν να συμβεί, κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, αλλά και μετεγχειρητικά. Επιπλέον, βρέθηκε ότι ατελής κάλυψη του αναγεννηθέντος ιστού συνδέθηκε με μειωμένο κέρδος πρόσφυσης και το σχηματισμό οστού σε χρονική διάρκεια ενός χρόνου. Η ατελής κάλυψη του αναγεννηθέντος ιστού συνεπάγεται με επικοινωνία του με το στοματικό περιβάλλον²³.

Επίσης, καθοριστικός παράγοντας που επηρεάζει την τεχνική είναι ο διαθέσιμος χώρος κάτω από τη μεμβράνη. Οι Tonetti και συν., το 1996, απέδειξαν ότι το ποσό του κέρδους σε ιστό πλησιάζει το ποσό του διαθέσιμου χώρου κάτω από τη μεμβράνη³¹. Σύμφωνα με τον Cortellini και συν., το 1995, οι μεμβράνες e-PTFE ενισχυμένες με τιτάνιο που έχουν τοποθετηθεί στο επίπεδο της αδαμαντινοοστεϊνικής ένωσης, συγκρινόμενες με τις συμβατικές e-PTFE που έχουν τοποθετηθεί στη φατνιακή κορυφή, δίνουν περισσότερο κέρδος οστού, όταν δεν υπάρχουν επιπλοκές στην επούλωση⁶⁰. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα υλικά σε συνδυασμό με τις μεμβράνες με σκοπό και τη διατήρηση του χώρου, όπως μοσχεύματα και διάφορα οστέοκαθοδη-

γητικά βιολικά (φυσικό κοράλι). Η χρήση των μοσχευμάτων και των βιοκοραλίων μπορεί να εμποδίσει την πιθανή κατάρρευση της μεμβράνης και να οδηγήσει, έτσι, σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα^{61,62}. Έρευνες έδειξαν ότι σε περιοχές, όπου οι μεμβράνες είχαν καταρρεύσει ή συμπιεστεί πάνω στη ριζική επιφάνεια, εμποδίζεται η αναγεννητική διαδικασία (Haney 1995)⁶³, (Sigurdson 1994)⁶⁴.

5) Παράγοντες που αφορούν τα χρησιμοποιούμενα υλικά

Κατά τις πρώτες προσπάθειες Κ.Ι.Α., χρησιμοποιήθηκε βακτηριακό φίλτρο παραγόμενο από κελουλόζη, ως αποφρακτική μεμβράνη. Αυτός ο τύπος της μεμβράνης υπηρετεί αυτόν τον σκοπό, αλλά δεν είναι ιδανικό για κλινική εφαρμογή.

Στις νεότερες μελέτες, η κλασική μέθοδος προβλέπει τη χρήση μιας μεμβράνης από πολυτετραφθοροαιθυλένιο (e-PTFE), η οποία είναι ειδικά σχεδιασμένη για την περιοδοντική αναγέννηση και διατίθεται σε διάφορες μορφές, ανάλογα με το σχήμα και την έκταση της βλάβης, και σταθεροποιείται γύρω από το δόντι με ειδική τεχνική συρραφής ή με μικρές καρφίδες. Αυτός ο τύπος μεμβράνης παραμένει μετά την επούλωση και πρέπει να αφαιρείται με δεύτερη επέμβαση. Η χρήση των μεμβρανών από e-PTFE είχαν, μέχρι τώρα, επιτυχή αποτελέσματα.

Μια σημαντική εξέλιξη στον τομέα της ΚΙΑ ήταν η εισαγωγή των απορροφήσιμων μεμβρανών – φυσικές ή συνθετικές. Στις συνθετικές ανήκουν οι αποτελούμενες από πολυλακτίνη, πολυγλυκονικό οξύ και πολυδιοξανόνη. Οι μεμβράνες κολλαγόνου (φυσικές) περιλαμβάνουν ευρεία γκάμα υλικών με ποικίλη προέλευση και σύνθεση. Έτσι, υπάρχουν μεμβράνες που αποτελούνται εξ ολοκλήρου από κολλαγόνο τύπου I, από βόειο τένονα ή από τύπου I και τύπου III κολλαγόνο, επίσης, βόειας προέλευσης ή ακόμα και από συνδυασμούς του τύπου I κολλαγόνου με χονδροϊτίνη ή και υδροξυαπατίτη.

Οι απορροφήσιμες μεμβράνες τοποθετούνται με τον ίδιο τρόπο, όπως οι κλασικές μεμβράνες από teflon (e-PTFE). Το βασικό προτέρημά τους σε σχέση με τις μη απορροφήσιμες μεμβράνες είναι ότι ο ασθενής δεν χρειάζεται να υποβληθεί σε μία δεύτερη επέμβαση για την αφαίρεση τους. Οι μεμβράνες αυτές απορροφούνται με διάφορους μηχανισμούς από τον οργανισμό ή διαλύονται από μόνες τους. Έτσι, αποφεύγεται δεύτερη επέμβαση που θα προκαλέσει άλλοτε άλλου βαθμού οστική απώλεια, λόγω ερεθισμού του οστού.

Η επιτυχία της χρήσης των κολλαγόνων μεμβρανών στην Κ.Ι.Α. έχει αποδειχθεί με πολλές μελέτες, παρόλο που τα αποτελέσματα αυτών ποικίλουν. Τα διαφορετικά αποτελέσματα οφείλονται, μάλλον, σε διαφορές στις ιδιότητες του υλικού και τους χειρισμούς του,

κατά την εμφύτευση. Επιπροσθέτως, η χρήση κολλαγόνων υλικών έχει συσχετιστεί με ορισμένες επιπλοκές, όπως πρόωρη αποσύνθεση, επιθηλιακή ανάπτυξη κατά μήκος του υλικού και πρόωρη απώλεια υλικού, καθώς και κίνδυνος πως μολυσματικοί παράγοντες από ζωικά προϊόντα μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο και να προκαλέσουν αυτοανοσοποίηση του⁶⁵.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται ως φραγμοί από πολυακρυλικό οξύ ή συμπολυμερές από πολυακρυλικό οξύ και πολυγλυκονικό οξύ εκτιμήθηκαν σε διάφορες μελέτες και συχνά χρησιμοποιούνται. Αυτά είναι βιοσυμβατά, αλλά όχι πλήρως αδρανή, αφού ιστική αντίδραση μπορεί να αναμένεται κατά την εκφύλισή τους. Τα υλικά διασπώνται με υδρόλυση και εξαλείφονται από τον οργανισμό, μέσω του κύκλου του Krebs σε διοξειδίο του άνθρακα και νερό (Tatakis 1999)⁶⁶.

Γενικά, τα αποτελέσματα της χρήσης βιοδιασπώμενων ή μη μεμβρανών όσον αφορά παραμέτρους όπως το βάθος θυλάκου, την αύξηση της κλινικής πρόσφυσης και το ποσοστό ιστικής αναγέννησης είναι συγκρίσιμα. Οι συγκριτικές μελέτες των κλινικών αποτελεσμάτων με τη χρήση απορροφήσιμων ή μη απορροφήσιμων μεμβρανών έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αναγεννητική ικανότητα των δύο συστημάτων. Πρόσφατες έρευνες απέτυχαν να δείξουν στατιστικά ή κλινικά σημαντική διαφορά στη θεραπεία της Κ.Ι.Α. με απορροφήσιμες και μη μεμβράνες (Cristgau 1995)⁶⁷, (Hugoson 1995)⁴, (Cortellini 1996b)⁶⁸, (Eicholtz & Hausman 1997)⁶⁹, (Eicholtz & Hausman 1998)⁷⁰, (Eicholtz 1997)⁷¹, (Eicholtz 1998)^{72,73}. Σε μελέτη 2 χρόνων (Christgau 2002)⁷⁴ διαπιστώθηκε ότι οι απορροφήσιμες μεμβράνες πολυδιαξονόνης και πολυγλυκονικό οξέος παρέχουν όμοια αναγεννητικά οφέλη σε βαθιές ενδοοστικές βλάβες, αν και παρατηρούνται περισσότερες αποκαλύψεις στις μεμβράνες πολυδιαξονόνης. Οι Zybutz και συν. (2000)⁷⁵ μελέτησαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με Κ.Ι.Α. χρησιμοποιώντας μη απορροφήσιμες e-PTFE και απορροφήσιμες μεμβράνες και διαπίστωσαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Σε έρευνα των Takashi και συν. (2001)⁷⁶ που μελέτησε την πρόσφυση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του περιριζίου σε μεμβράνες κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης βρέθηκε πως ο αρχικός αριθμός των κυττάρων περιριζίου που προσφύονται στη μεμβράνη μετά από 90 λεπτά ήταν διαφορετικός μεταξύ των διαφόρων μεμβρανών. Πιο συγκεκριμένα, ήταν μεγαλύτερος στις μεμβράνες βόειου ατελοκολλαγόνου τύπου I (Tissue Guide[®]), στο πολυγλυκονικό οξύ και στο πολυλακτικό οξύ απ' ότι στις e-PTFE και στις βόειες, τύπου I, κολλαγόνου. Επίσης, ο αριθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων, κατά τη διάρκεια του χρόνου διέφερε μεταξύ των μεμβρανών που χρησιμοποιήθηκαν, κατά το πείραμα. 5 μέρες μετά η μεμβράνη πολυγλυκονικού οξέος, η βόειου τύπου κολλαγόνου I και ατελοκολλαγόνου I είχαν υψη-

λότερο αριθμό κυττάρων απ' ότι μετά από 1,5 ώρα. Η μεμβράνη πολυλακτικού οξέος παρουσίασε ίδια νούμερα, ενώ η e-PTFE δεν παρουσίασε σχεδόν καθόλου πολλαπλασιασμό κυττάρων. Συμπερασματικά, το υλικό των μεμβρανών της Κ.Ι.Α. μπορεί να επηρεάσει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του περιριζίου στη διαδικασία της περιοδοντικής ιστικής αναγέννησης, χωρίς αυτή η διαδικασία να επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα⁷⁶.

Τα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α. βελτιώνονται όταν η τεχνική συνδυάζεται με μοσχεύματα που τοποθετούνται στη βλάβη. Ο ρόλος των μοσχευμάτων είναι να διατηρήσουν το χώρο κάτω από τη μεμβράνη και να παρέχουν οστεοκαθοδηγητική και οστεοεπαγωγική ικανότητα (Schmitt 1997, Camelo 1998, Stephan. 1999, Schwartz 2000)⁷⁷⁻⁸⁰. Σε ότι αφορά το συνδυασμό της Κ.Ι.Α. με οστικά μοσχεύματα σύμφωνα με δύο έρευνες (Blumenthal et al 1990 & Kim et al 1998)^{81,82} που έγιναν σε ενδοοστικές βλάβες, τα κέρδη πρόσφυσης ήταν τα ίδια με την τεχνική της Κ.Ι.Α. μόνη της, ενώ είχαμε μεγαλύτερη μείωση του βάθους θυλάκου (1.2 mm) και μεγαλύτερο κέρδος στους σκληρούς ιστούς στο δεύτερο χειρουργείο (3,4 mm) στη μία έρευνα, ενώ στην άλλη υπήρχε μικρότερη υφίζηση των ούλων. Από την άλλη πλευρά, οι De Leonardis και συν., το 1999, και οι Simonpietri και συν., το 2000, ανέφεραν ότι η χρήση βόειου ξενομοσχεύματος σε συνδυασμό με την Κ.Ι.Α. σε εμπλοκές διχασμού II βαθμού οδήγησαν σε μεγαλύτερη μείωση της οριζόντιας διάστασης της βλάβης από ότι η Κ.Ι.Α. μόνη της^{43,44}. Σε ότι αφορά τους διχασμούς III βαθμού ο συνδυασμός βόειου ξενομοσχεύματος και Κ.Ι.Α. δίνει ασαφή πρόγνωση (Palioto 2003)⁴⁶. Το κλινικό όφελος από το συνδυασμό της Κ.Ι.Α. με τα μοσχεύματα για τη θεραπεία των ενδοοστικών βλαβών είναι μέχρι στιγμής ατεκμηρίωτο, λαμβάνοντας υπόψη την αβέβαιη φύση του νεοσχηματιζόμενου σκληρού ιστού.

Στο μέλλον της Κ.Ι.Α. θα παίξουν καθοριστικό ρόλο τα νεότερα ευρήματα στον τομέα της μοριακής βιολογίας, της βιοτεχνολογίας και των βιολογικών. Τα τελευταία χρόνια γίνεται εκτεταμένη έρευνα στη χρήση των διαφόρων αυξητικών παραγόντων, όπως οι οστεομορφογεννητικές πρωτεΐνες (BMP) σε συνδυασμό με την Κ.Ι.Α., καθώς και άλλων ουσιών που φαίνεται ότι καθορίζουν τον μηχανισμό αναγέννησης οστού.

Ήδη τα πρώτα αποτελέσματα είναι αρκετά αισιόδοξα και διαφαίνεται ότι στο μέλλον θα υπάρξουν σημαντικά επιτεύγματα. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένη οστική μορφογεννητική πρωτεΐνη (rhBMP-2) σε συνδυασμό με Κ.Ι.Α. έδειξαν σημαντική αναγέννηση φατνιακού ιστού στις περιοδοντικές βλάβες⁸³⁻⁹⁴. Όμοιες παρατηρήσεις έγιναν σε ότι αφορά τη χρήση και άλλων BMP, όπως purified BMPs, BMP-3 (οστεογεννητική) και rhBMP-7 (οστεογεννητική πρωτεΐνη-1)⁹²⁻⁹⁷.

Σε έρευνες σε πειραματόζωα των Khalaf & συν. (2001)⁹⁸ βρέθηκε πως η τεχνική συνδυασμού της

rhBMP-2 και της μεμβράνης e-PTFE πλεονεκτεί στην παραγωγή και διατήρηση του οστού με τη μετακίνηση των οστεοβλαστών στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης⁹⁰. Η χρησιμοποίηση της τεχνικής αυτής στους διχασμούς έχει δώσει θετικά αποτελέσματα αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί πειστικά το θέμα. Αξιοσημείωτο, επίσης, είναι το γεγονός πως στις ίδιες μελέτες η οστική αναγέννηση και η αγκύλωση αυξήθηκαν σημαντικά στα οστικά τεταρτημόρια των πειραματόζωων που είχαν λάβει rhBMP-2/ACS (rhBMP-2 σε απορροφούμενο σπόγγο κολλαγόνου ή ρυθμιστικό διάλυμα (buffer/ASC- για έλεγχο) σε σχέση με την ομάδα - μάρτυρα. Δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων, όσον αφορά την αναγέννηση της οστεΐνης και την απορρόφηση της ρίζας⁹⁹.

Άλλα υλικά που πειραματικά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μεμβράνες είναι οι πρωτεΐνες θεμελιακές ουσίας αδαμαντίνης και πλούσιο πλάσμα προερχόμενο από αιμοπετάλια^{49,100}.

Σε ότι αφορά τη διατήρηση, μακροπρόθεσμα, των κλινικών αποτελεσμάτων της θεραπείας με Κ.Ι.Α. έχουν γίνει πολλές έρευνες χρησιμοποιώντας μη απορροφήσιμες μεμβράνες, σύμφωνα με τις οποίες τα αποτελέσματα μπορούν να διατηρηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Από έρευνα των Sculean και συν. (2001)¹⁰¹, που διήρκτησε 4 χρόνια, σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα των απορροφήσιμων μεμβρανών συμπεραίνουμε ότι το κέρδος πρόσφυσης, το βάθος θυλάκου και οι υφίξεις των ούλων δεν άλλαξαν τιμή στον πρώτο χρόνο, ακόμη και τέσσερα έτη μετά τη θεραπεία. Άλλη εμπειριστατωμένη έρευνα των Eicholtz και συν. (2001) αποτίμησε τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α., κλινικά και ακτινογραφικά, σε ενδοοστικές βλάβες για 5 χρόνια¹⁰². Χρησιμοποιήθηκαν μη απορροφήσιμες μεμβράνες (e-PTFE) και απορροφήσιμες (πολυλακτίνη) σε ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντίτιδα. Στις 14 από τις 16 βλάβες το κάθετο κλινικό επίπεδο πρόσφυσης έμεινε σταθερό, ενώ στις 2 άλλες χάθηκε το κέρδος πρόσφυσης που είχε αποκτηθεί 6 μήνες μετά τη θεραπεία της Κ.Ι.Α.¹⁰³.

Από μελέτη των Cury & συν. (2003)¹⁰⁴ που διερεύνησε τα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α. σε διχασμού δεύτερου βαθμού σε γομφίους κάτω, για πάνω από 2 χρόνια, έδειξε πως η Κ.Ι.Α. μπορεί να δώσει μεγαλύτερη κλινική οριζόντια πρόσφυση με πιθανότητα πλήρους αποκατάστασης ορισμένων βλαβών και σταθερότητα με το χρόνο¹⁰⁴.

Συζήτηση

Η Κ.Ι.Α. μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία στη θεραπεία της περιοδοντικής νόσου. Τα κλινικά αποτελέσματά της είναι θετικά και μάλιστα διατηρούνται μακροπρόθεσμα. Έχουν γίνει διάφορες έρευνες στη θεραπεία της περιοδοντίτιδας

συγκρίνοντας την τεχνική της Κ.Ι.Α. με τη συμβατική χειρουργική κρημνού σε ενδοοστικές βλάβες. Συνολικά έχει βρεθεί ότι το κέρδος πρόσφυσης είναι μεγαλύτερο, όταν εφαρμόζεται η τεχνική της Κ.Ι.Α.. Είναι απαραίτητο, όμως, να γίνεται προσεκτική επιλογή των ασθενών, σύμφωνα με το ιστορικό τους και την κλινική και ακτινογραφική εξέταση. Έχει γίνει πληθώρα ερευνών που συσχετίζουν αρνητικά το κάπνισμα και τη φτωχή στοματική υγιεινή με την έκβαση της συγκεκριμένης θεραπείας. Σε ότι αφορά τους ασθενείς με υψηλού βαθμού άγχους, με μη ελεγχόμενο διαβήτη και τους ηλικιωμένους παρ' ότι δεν υπάρχει μελέτη που να εμπλέκει τους παράγοντες αυτούς με τα αποτελέσματα της Κ.Ι.Α., είναι προτιμητέο να αποκλείονται αυτοί από την εφαρμογή της τεχνικής. Καπνιστές, ασθενείς που δεν μπορούν να διατηρήσουν ικανοποιητικό δείκτη υγιεινής, άτομα με έντονο στρες ή με μη ελεγχόμενο διαβήτη, καθώς και για ασθενείς άνω των 65 ετών, δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για την εφαρμογή της τεχνικής της Κ.Ι.Α.. Η επίδραση της μορφολογίας της οστικής βλάβης αποτελεί αντικρουόμενο πεδίο μεταξύ των ερευνητών. Οι περισσότερες, όμως, έρευνες των τελευταίων χρόνων συγκλίνουν στο ότι ο αριθμός των εναπομείναντων οστικών τοιχωμάτων δεν επιδρά στα κλινικά αποτελέσματα της Κ.Ι.Α. και ότι το μεγαλύτερο βάθος της ενδοοστικής βλάβης επηρεάζει θετικά το κέρδος πρόσφυσης. Σε ότι αφορά την εμπλοκή των διχασμών, η Κ.Ι.Α. μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία στις περιπτώσεις II βαθμού, κυρίως, στους κάτω γομφίους και σε κάποιες λίγες περιπτώσεις III βαθμού, όταν η διαμπερής βλάβη είναι μικρής έκτασης (≤ 2 mm). Ο θεράπων θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στους χειρισμούς του και, αφού βεβαίως έχει προηγηθεί ο σωστός σχεδιασμός του κρημνού, να τοποθετήσει καλά το υλικό και να κλείσει καλά το τραύμα, ώστε να αποφευχθεί πιθανή βακτηριακή επιμόλυνση της μεμβράνης. Ο *A. Actinomycetemcomitans* και ο *P. Gingivalis* έχει ιδιαίτερα ανασταλτική δράση στην αναγέννηση των ιστών. Πιθανή αποκάλυψη της μεμβράνης μετεγχειρητικά, ευνοεί την αποίκηση της περιοχής από τον *A. Actinomycetemcomitans*. Στις μη απορροφήσιμες μεμβράνες η επιπλοκή αυτή παίζει καθοριστική σημασία στην έκβαση της θεραπείας, ενώ στις απορροφήσιμες επηρεάζει λιγότερο, γιατί το αποκαλυφθέν τμήμα απορροφάται αυθόρμητα. Σε ότι αφορά την επιλογή βιοδιασπώμενων ή μη μεμβρανών, κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ τους στα αναγεννητικά αποτελέσματα. Το βασικό πλεονέκτημα των απορροφούμενων είναι ότι αποφεύγεται το δεύτερο χειρουργείο για την αφαίρεση της μεμβράνης καθώς, επίσης, και ότι έχουν καλύτερη πρόγνωση στην περίπτωση αποκάλυψής τους. Για τους παραπάνω λόγους σήμερα οι βιοδιασπώμενες μεμβράνες χρησιμοποιούνται περισσότερο. Τελευταία εφαρμόζεται και η χρήση μοσχευμάτων μαζι με

μεμβράνες, η οποία έχει δώσει κάποια καλά αποτελέσματα, αλλά χρήζει ακόμη παραπάνω μελετών. Το βασικό προσόν των μοσχευμάτων είναι ότι διατηρούν το χώρο κάτω από τη μεμβράνη, βασική ιδιότητα για την επιτυχία της Κ.Ι.Α.. Πρόσφατες πειραματικές έρευνες που χρησιμοποιούν επιτεύγματα της μοριακής βιολογίας δείχνουν θεαματικά αποτελέσματα, όταν η χρήση των μεμβρανών συνδυάζεται με ανασυνδυασμένες οστεομορφογεννητικές πρωτεΐνες. Χρειάζεται, όμως, να υπάρξει περαιτέρω πειραματική τεκμηρίωση για την ευρεία χρήση τους στην κλινική πράξη.

Τα κλινικά αποτελέσματα της Κ.Ι.Α. εκτιμούνται από τις αλλαγές στα κλινικά επίπεδα πρόσφυσης, στη μέτρηση του βάθους των θυλάκων, από τη θέση της ουλικής παρυφής και από αλλαγές στο οστό που μετρούνται είτε ακτινογραφικώς είτε με μέτρηση με μύλη σκληρών ιστών στο δεύτερο χειρουργείο⁶. Σε μερικές μελέτες σε διχασμούς II και III βαθμού μετρήθηκαν, επίσης, οι οριζόντιες αλλαγές στην πρόσφυση και το επίπεδο του οστού. Βέβαια, απόδειξη για την αληθινή αναγέννηση της περιοδοντικής πρόσφυσης μπορεί να δοθεί μόνο ιστολογικά².

Όμως, το πόσο αποτελεσματική ή όχι είναι μια τεχνική όπως η Κ.Ι.Α. καθορίζεται από τα κριτήρια επιτυχίας-αποτυχίας που θέτει ο κάθε ερευνητής και τις προσδοκίες του. Πριν αποφασίσει ο θεράπων την εφαρμογή της τεχνικής, πρέπει να λαμβάνει υπόψη του, εκτός από την τεκμηριωμένη επιστημονική γνώση, τις προτιμήσεις του ασθενούς, αλλά και να αξιολογεί τις δικές του δεξιότητες και ικανότητες να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις μιας δύσκολης χειρουργικής αγωγής.

Βιβλιογραφία

1. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9:260-9.
2. Falk H, Laurell L, Ravalid N, Teiwik A, Persson R. Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 1997; 68:571-81.
3. Matchtei E, Cho M, Dunford R, Norderyd J, Zambon J, Genco R. Clinical, microbiological, and histological factors which influence the success of regenerative periodontal therapy. *J Periodontol* 1994; 65:713-8.
4. Hugoson A, Ravalid N, Fornell J, Johard G, Tewik A, Gottlow J. Treatment of class II furcations involvements in humans with bioresorbable and nonresorbable guided tissue regeneration barriers. A randomized multi-center study. *J Periodontol* 1997; 66:624-31.
5. Cortellini P, Bowers G. Periodontal regeneration of infrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol* 1994; 21:606-10.
6. Gerstein A, Phillips T, Rogers G, Gilhrest B. Wound healing and aging. *Dermatol Clin* 1993; 11:749-57.

7. Wu L, Brucker M, Gruskin E, Roth S, Mustoc T. Differential effects of platelet-derived growth factor BB in accelerating wound healing in aged versus young animals: the impact of tissue hypoxia. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99:815-24.
8. Ehmke B, Rudiger S, Hommens A, Karch H, Flemmig T. Guided tissue regeneration using a polylactic acid barrier Part II: Predictors influencing treatment outcome. *J Clin Periodontol* April 2003; 30 (4): 368-74.
9. Le Resche L, Dworkin S. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings *Periodontol* 2000 Oct 2002; 30 (1): 91-103.
10. Ronderos M, Ryder M. Risk assessment in clinical practice *Periodontol* 2000 Feb 2004; 34 (1):120-35.
11. Albandar J. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases *Periodontology* 2000 April 2002; 29 (1):177-206 .
12. Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1995; 22:229-34.
13. Trombelli L, Scabbia A. Healing response of gingival recession defects following guided tissue regeneration procedures in smokers and no-smokers, *J Clin Periodontol* 1997; 24: 529-33.
14. Danesh-Meyer M, Wikesjö U. Gingival recession defects and guided tissue regeneration: a review *J Periodontol Res*; 36 (6):341-354, December 2001.
15. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes. A retrospective analysis of intrabony defects. *J. Clin Periodontol* 2004; 31:945-50.
16. Kaldahl W, Johnson G, Kashinath D, Kalkwarf K. Level of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1996; 6:675-81.
17. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J. Clin Periodontol* 1999; 26:49-55.
18. Cattaneo V, Cetta G, Rota G, Vezzoni F, Rota M, Gallanti A et al. Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde on human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 2000; 71:425-34.
19. Sayers N, James J, Drucker D, Blinkhorn A. Possible pontetation of toxins from *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* by cotine. *J Periodontol* 1999; 70:1269-79.
20. Silverstein P. Smoking and wound healing. *American Journal of Medicine* 1992; 93:225-45.
21. Pontotiero R, Nyman S, Ericson I, Lindhe J. Guided tissue regeneration in surgically-produced furcation defects. *J Clin Periodontol* 1992; 19:159-63.
22. Trombelli L, Kim C, Zimmermann G, Wikesjö U. Retrospective analysis of factors related to clinical treatment outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24:366-71.
23. Ling L, Hung S, Lee C, Chen Y, Wu K. The influence of membrane exposure on the outcomes of guided tissue regeneration: clinical and microbiological aspects *J Periodontol Res* Feb 2003; 38(1):57-63.
24. Tripton D & Dabbous M. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1995; 66:1056-64.
25. File T Jr, Tan J. Infectious complications in diabetic patients. *Cur Ther Endocrinol Metab* 1997; 6:491-5.
26. Knighton D, Fiegel V. Growth factors and comprehensive surgical care of diabetic wounds. *Cur Opin Gen Surg* 1993; 32-39
27. Κωνσταντινίδης Α. Περιοδοντολογία. 1η έκδοση Θεσσαλονίκη. Τόμος Α΄ κεφ. 5 και κεφ. 11 , σελ. 513-15.
28. Cortellini P, Pini P, Tonetti M. Periodontal regeneration of human intrabony defects. II Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol* 1993; 64:1262-8.
29. Benque E, Zahedi S, Brocard D, Oscaby F, Justumus P, Brunel G. Guided tissue regeneration using a collagen membrane in chronic adult and rapidly progressive periodontitis patients in the treatment of 3-wall intrabony defects, *J Clin Periodontol* 1997; 24:544-9.
30. Tonetti M, Pini P, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol* 1993; 64:934-40.
31. Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol* 1996; 23:548-56.
32. Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H et al. Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a bioabsorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1998; 25:585-95.
33. Cortellini P, Tonetti M. Evaluation of the effect of tooth vitality on regenerative outcomes in intrabony defects. *J Clin Periodontol* July 2001; 28(7):672-9.
34. Cortellini P, Pini P, Tonetti M. Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomised controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25:981-7.
35. Florès-de-Jacoby L, Zimmermann A, Tsalikis L. Experiences with guided tissue regeneration in the treatment of advanced periodontal disease. A clinical re-entry study, Part I. Vertical, horizontal and combined vertical and horizontal periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1994; 21:113-7.
36. Caffesse R, Smith B, Duff B, Morrison E, Merrill D, Becker W. Class II furcations treated by guided tissue regeneration in humans: case reports. *J Periodontol* 1990; 61:510-4.
37. Pontotiero R, Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree III furcation defects in maxillary molars. *J Clin Periodontol* 1995; 22:810-22.
38. Becker W, Becker B, Berg L, Prichard J, Caffesse R, Rosenberg E. New attachment after treatment with root isolation procedures: report for treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1988; 8:9-23.
39. Pontotiero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 1987; 14:618-20.
40. Metzler D, Seamons B, Mellonig J, Gher M, Gray J. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of maxillary class II furcation invasions. *J*

- Periodontol 1991; 62:353-60.
41. Horwitz J, Machtei E, Reitmeir P, Holle R, Kim TS, Eickholz P. Radiographic parameters as prognostic indicators for healing of class II furcation defects. *J Clin Periodontol* Feb 2004; 31 (2):105-11.
 42. Cury RR, Jeffcoat MK, Sallum AW, Cafesse R, Nociti FH Jr, Sallum EA. Clinical and radiographic evaluation of class II furcation defects. A Randomized clinical trial. *Am J Dent*. 2003 Sep; 16 Spec No: 13A-16A
 43. Simonietri -C JJ, Novaes AB Jr, Batista EL Jr, Filho EJ. GTR associated with bovine derived anorganic bone in mandibular class II furcations defects. *J Periodontol* 2000 Jun; 71(6): 904-11.
 44. De Leonardis D, Gang AK, Pedraroili V, Pecora GE. Clinical evaluation of the treatment of class II furcation involvements with bioabsorbable barriers alone or associated with demineralized freeze-dried bone allografts. *J Periodontol* 1999 Jan; 70(1):102-4.
 45. Jepsen S, Eberhard J, Herrera D, Needleman I. A systematic review of GTR for periodontal furcation defects. What is the effect of GTR compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects? *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl. 3:103-16, discussion 160-2.
 46. Palioto DB, Joly JC, de Lima AF, Mota LF, Caffesse R. Clinical and radiographic treatment evaluation of class III furcations defects using GTR with and without inorganic bone matrix. *J Clin Periodontol* 2003 Jan; 30(1):1-8.
 47. Novaes A, Tamani J, Oliveira P, Palioto D, Almeida A. Root Trunk Concavities as a Risk Factor for Regenerative Procedures of Class II Furcation Lesions in Dogs. *J Periodontol* May 2001; 72(5):612-8.
 48. Kaldhal W, Kalkwarf K, Pati K, Molvar M, Dyer J. Long term evaluation of periodontal therapy. I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67: 93-102.
 49. Lekovic V, Camargo P, Weinlaender M, Kenney E, Vasilic N. Combination Use of Bovine Porous Bone Mineral, Enamel Matrix Proteins, and a Bioabsorbable Membrane in Intrabony Periodontal Defects in Humans. *J Periodontol* May 2000; 71:583-9.
 50. Christgau M, Schmalz G, Wenzel A, Hiller K. Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and nonresorbable membranes: 30 months results. *J Clin Periodontol* 1997b; 24:17-27.
 51. Christgau M, Bader N, Schmalz G, Hiller K, Wenzel A. Postoperative exposure of bioresorbable GTR membranes: effect on healing results. *Journal of Clinical Oral Investigation* 1997a; 1:109-18.
 52. Matchtei E. The effect of Membrane Exposure on the Outcome of Regenerative Procedures in Humans: A Meta-Analysis. *J Periodontol* April 2001; 72:512-5.
 53. Christgau M, Bader N, Schmalz G, Hiller K, Wenzel A. Postoperative exposure of bioabsorbable GTR membranes: Effect on healing results. *Clin Oral Invest* 1997; 1:109-18.
 54. Zucchelli G, De Sanctis M, Clauser C. Integrated connective tissue in bioabsorbable barrier material and periodontal regeneration. *J Periodontol* 1997; 68:996-1004.
 55. Hou LT, Yan JJ, Tsai A, Lao C, Lin S, Liu C. Polymer-assisted regeneration therapy with Atrisorb® barriers in human periodontal intrabony defects *J Clin Periodontol* Jan 2004; 31(1):68-74 .
 56. Rüdiger S, Ehmke B, Hommens A, Karch H, Flemmig T. Guided tissue regeneration using a polylactic acid barrier. Part I: Environmental effects on bacterial recolonization. *J Clin Periodontol* 2003; 30:19-25.
 57. Loos B, Louwense P, van Winkelhoff A, Burger W, Gilijamse M, Hart A, Van der Valden. Use of barrier membranes and systemic antibiotics in the treatment of intraosseous defects. *J Clin Periodontol* 2002; 29:910-921
 58. Zucchelli G, Cesari C, Clauser C, De Sanctis M. The bacterial accumulation on guided tissue regeneration membrane materials. An in vivo study. *J Periodontol* 1998; 69:1193-202.
 59. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study in polytetrafluoroethylene membranes for guided bone regeneration around implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 10:67-72.
 60. Cortellini P., Bowers G. Periodontal regeneration of infrabony defects: An evidence based approach. *Int J Periodontics and Restorative Dentistry* 1995; 15:128-45.
 61. Mardas N., Kostopoulos L., Stavropoulos A., Karring K. Osteogenesis by guided tissue regeneration and demineralized bone matrix. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 176-83.
 62. Polimeni G, Koo KT, Qahash M, Xiropaidis A, Albandar J, Wikesjö U. Prognostic factors for alveolar regeneration: effect of a space-providing biomaterial on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2004; 31:725-9.
 63. Haney J, Nilvéus R, McMillan P, Wikesjö U. Periodontal repair in dogs: Expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes support wound stabilization and enhance bone regeneration. *J Periodontol* 1993; 64:883-90.
 64. Sigurdsson T, Hardwick R, Bogle G, Wikesjö U. Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *J Periodontol* 1994; 65:350-6.
 65. Thorkild Karring, Jan Lindhe, Pierpaolo Cortellini, Charter 28, Regenerative Periodontal Therapy. In: J. Lindhe, T. Karring, P. Lang *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Munksgaard, copyrighted Material, 2003:669-74.
 66. Tatakis D, Promsudthi A, Wikesjö U. Devices for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000 1999; 19:59-73.
 67. Christgau M, Schnatz G, Reich E, Wenzel A. Clinical and radiographical split-mouth study on resorbable versus nonresorbable GTR membranes. *J Clin Periodontol* 1995; 22:306-15.
 68. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes: A controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* 1996b; 67:217-23.
 69. Eicholtz P, Hausman E. Evidence for healing of class II and III furcations after Guided Tissue Regeneration -therapy: digital subtraction and clinical measurements. *J Periodontol* 1997; 68:636-44.
 70. Eicholtz P, Hausman E. Evidence for healing of interproximal intrabony defects after conventional and regenerative therapy: digital radiography and clinical measure-

- ments *J Periodontol Res* 1998; 33:156-65.
71. Eickholz P, Kim T-S, Holle F. Guided tissue regeneration with non-resorbable and biodegradable barriers: 6 months results. *J Periodontol* 1997; 24:92-101.
 72. Eicholtz P, Kim T-S, Holle R. Regenerative periodontal surgery with nonresorbable and biodegradable barriers: results after 24 months. *J Clin Periodontol* 1998a; 25:666-76.
 73. Eicholtz P, Lenhard M, Benn D, Staehle H. Periodontal surgery of vertical bony defects with or without synthetic bioabsorbable barriers: 12 months results. *J Clin Periodontol* 1998b;68:1210-7.
 74. Christgau M, Bader N, Felden A, Gradl J, Wenzel A, Schmalz G. Guided tissue regeneration in intrabony defects using an experimental bioresorbable polydioxanone (PDS) membrane. A 24-month split-mouth study. *J Clin Periodontol* August 2002; 29(8):710-23.
 75. Zybutz M, Laurell L, Rapport P, Persson G. Treatment of intrabony defects with resorbable materials, non-resorbable materials and flap debridement. *J Clin Periodontol* 2000; 27:169-78.
 76. Takata T, Wang HL, Miyauchi M. Attachment, proliferation and differentiation of periodontal ligament cells on various guided tissue regeneration membranes *J Periodontol Res* Oct 2001; 36(5):322-7.
 77. Schmitt J, Buck, Joh S-P, Lynch S, Hollinger J. Comparison of porous bone mineral and biologically active glass in critical-sized defects. *J Periodontol* 1997; 68:1043-53.
 78. Camelo M, Nevins L, Schenk R, Simion M, Rasperini G, Lynch S, Nevins M. Clinical, radiographic and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics and Restorative Dentistry* 1998;18:321-31.
 79. Stephan E, Jiang D, Lynch S, Bush P, Dziak R. Anorganic bovine bone supports osteoblastic cell attachment and proliferation. *J Periodontol* 1999; 70:364-9.
 80. Schwartz Z, Weesner T, van Dijk S, Cochran D, Melloning J, Lohmann C, Carnes D, Goldstein M, Dean D, Boyan B. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol* 2000; 71:1258-69.
 81. Blumenthal N., Steinberg J. The use of collagen membrane barriers in conjunction with combined demineralized bone-collagen gel implants in human intrabony defects. *J Periodontol* 1990; 61:319-27.
 82. Kim Ck, Chai Jk, Cho Ks et al. Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium sulfate barrier. *J Periodontol* 1998; 69:1317-24.
 83. Sigurdsson T, Lee M, Kubota K, Turek T, Wozney J, Wikesjö U. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. *J Periodontol* 1995a; 66:131-8.
 84. Sigurdsson TJ, Tatakis DN, Lee MB and Wikesjö UME. Periodontal regenerative potential of space providing expanded polytetrafluoroethylene membranes and recombinant human bone morphogenetic proteins. *J Periodontol* 1995b; 66:511-21.
 85. Sigurdsson T, Nygaard L, Tatakis D, Fu E, Turek T, Jin L et al. Periodontal repair in dogs: evaluation of rhBMP-2 carriers. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1996; 16:525-37.
 86. King, G, King N, Chruchley AT, Wozney J, Hughes F. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *Journal of Dental Research* 1997; 76:1460-70.
 87. King G, King N, Hughes F. Effect of two delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration in vivo. *J Periodontol Res* 1998a; 33:226-36.
 88. King G, King N, Hughes F. The effect of root surface demineralization on bone morphogenetic protein-2-induced healing of rat periodontal fenestration defects. *J Periodontol* 1998b; 69:561-70.
 89. King G, Hughes F. Effects of occlusal loading on ankylosis, bone, and cementum formation during bone morphogenetic protein-2-stimulated periodontal regeneration in vivo. *J Periodontol* 1999; 70:1125-35.
 90. Kinoshit A, Oda S, Takahashi K, Yokota S, Ishikawa I. Periodontal regeneration by application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to horizontal circumferential defects created by experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1997; 68:103-9.
 91. Wikesjö U, Guglielmoni P, Promsudthi A, Cho KS, Trombelli L, Selvig K, Jin L, Wozney J. Periodontal repair in dogs: effect of rhBMP-2 concentration on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. *J Clin Periodontol* 1999; 26:392-400.
 92. Talwar R, Di Silvio L, Hughes F, King G. Effects of carrier release kinetics on bone morphogenetic protein-2-induced periodontal regeneration in vivo. *J Clin Periodontol* 2001; 28:340-7.
 93. Selvig K, Sorensen R, Wozney J, Wikesjö U. Ultra structure of tissue repair following rhBMP-2 stimulated periodontal regeneration. *J Periodontol* 2002; 73:1020-9.
 94. Choi SH, Kim CK, Cho KS, Huh JS, Sorensen R, Wozney J, Wikesjö U. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge (rhBMP-2/ACS) on healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontol* 2002; 73:63-72.
 95. Bowers G, Felton F, Middleton C, Glynn D, Sharp S, Mellonig J et al. Histological comparison of regeneration in human intrabony defects when osteogenin is combined with demineralized freeze-dried bone allograft and with purified bovine collagen. *J Periodontol* 1991; 62:690-702.
 96. Giannobile W, Ryan S, Shih MS, Su D, Kaplan P, Chan T. Recombinant human osteogenic protein-1 (OP-1) stimulates periodontal wound healing in Class III furcation defects. *J Periodontol* 1998; 69:129-37.
 97. Ripamonti U, Heliotis M, Van den Heever B, Reddi A. Morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). Brief communication. *J Periodontol Res* 1999; 29:439-45.
 98. Khalaf F, Shammari A, Christopher E, Wang HL. Molar root anatomy and management of furcation defects *J. Clin Periodontol*; 28 (8):730 -740 August 2001.
 99. Wikesjö M, Xiropaidis A, Thomson R, Cook A, Selvig K, Hardwick V. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions

- for guided tissue regeneration J Clin Periodontol August 2003; 30(8):705-14.
100. Camargo P, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney E. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans, J Periodont Res 2002; 37:300-6.
 101. Sculean A, Donos N, Miliuskaite A, Arweiler N, Brex M. Treatment of Intrabony Defects With Enamel Matrix Proteins or Bioabsorbable Membranes. A 4-Year Follow-Up Split Mouth Study, J Periodontol, Dec 2001; 72(12):1695-701.
 102. Eickholtz P, Kim TS, Holle R, Hausmann E. Long-term results of Guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. I. Class II Furcations J Periodontol Jan 2001; 72:35-42.
 103. Eickholtz P, Kim TS, Holle R, Hausmann E. Long-term results of Guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. II. Infrabony defects. J Periodontol 2002 Apr; 73(4):450-9.
 104. Cury P, Sallum EA, Nociti FH Jr, Sallum AW, Jeffcoat MK. Long-term results of GTR therapy in the treatment of class II furcations defects: a randomized clinical trial. J Periodontol 2003 Jan; 74(1): 3-9.