

Αναγεννητικές τεχνικές στην περιακρορριζική χειρουργική

Κ. ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ¹, Κ. ΡΟΥΣΣΟΥ¹

Regenerative endodontic techniques in periapical surgery

Κ. SIDIROPOULOS¹, Κ. ROUSSOU¹

Περίληψη

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να μελετήσει τη χρήση των βιοϋλικών στην περιακρορριζική χειρουργική και την πειραματική και κλινική τεκμηρίωση που φέρουν.

Η περιακρορριζική χειρουργική αποτελεί θεραπευτική επιλογή για δόντια με ακρορριζική περιοδοντίτιδα και ενδείκνυται για δόντια με περιακρορριζική φλεγμονή όταν η επανάληψη της συντηρητικής ενδοδοντικής θεραπείας είναι αδύνατη ή δεν αναμένεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα ή όταν είναι απαραίτητη η λήψη βιοψίας. Η χρήση βιοϋλικών όπως μεμβράνες, οστικά μοσχεύματα, αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες και ρυθμιστικοί παράγοντες του ξενιστή έχουν χρησιμοποιηθεί με σκοπό τη διέγερση και αύξηση του ποσοστού επούλωσης.

Οι μεμβράνες λειτουργούν ως φραγμός επιτρέποντας σε συγκεκριμένους κυτταρικούς τύπους, να επαναποικήσουν την περιοχή του τραύματος και να προάγουν την ιστική αναγέννηση. Διακρίνονται σε απορροφήσιμες και μη απορροφήσιμες.

Στην περιακρορριζική χειρουργική τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα οστικά μοσχεύματα είναι τα αφαλατωμένα αλλομοσχεύματα και τα ξενομοσχεύματα.

Τέλος, όσον αφορά το PRP, PRF και τους υπόλοιπους αυξητικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στις αναγεννητικές τεχνικές και στην περιακρορριζική χειρουργική χρειάζονται περισσότερη πειραματική και κλινική τεκμηρίωση. Ωστόσο, οι αναγεννητικές τεχνικές αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση των περιακρορριζικών βλαβών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: αυξητικοί παράγοντες, μεμβράνες, οστικά μοσχεύματα, περιακρορριζική χειρουργική.

Summary

The purpose of this article is to review the use of biomaterials after periapical surgery and their experimental and clinical documentation.

Periapical surgery is a treatment option for teeth with apical periodontitis and indicated for teeth with periapical inflammation when a non-surgical retreatment is impossible or is not expected to have better results or when biopsy is necessary. The use of biomaterials such as membranes, bone grafts, growth factors, cytokines are thought to enhance the tissue regeneration after periapical surgery.

The membranes act as a barrier allowing particular cell types to migrate to the wound area and promote tissue regeneration. There is a variety of different types of membranes which has been used in clinical practice.

In periapical surgery the most widely used bone grafts are allografts and xenografts. Finally, PRP, PRF and other growth factors are thought to act like an ideal scaffold, although there is need for more experimental and clinical documentation. Regenerative techniques are a promising therapy for the treatment of periapical lesions.

KEY WORDS: periapical surgery, bone grafts, growth factors, membranes.

Εισαγωγή

Η περιακρορριζική χειρουργική αποτελεί θεραπευτική επιλογή για δόντια με ακρορριζική περιοδοντίτιδα και ενδείκνυται για δόντια με περιακρορριζική φλεγμονή όταν η συντηρητική επανάληψη της ενδοδοντικής θεραπείας είναι πρακτικά αδύνατη ή δεν προσδοκείται να έχει καλύτερο αποτέλεσμα ή όταν είναι απαραίτητη η λήψη βιοψίας^{1,2}. Τα τελικά ιστολογικά αποτελέσματα της επούλωσης του τραύματος, στην περιακρορριζική χειρουργική δείχνουν επιδιόρθωση ή αναγέννηση των περιακρορριζικών ιστών η οποία εξαρτάται από την φύση της βλάβης και την επάρκεια της περιοχής σε βλαστικά/-προγονικά κύτταρα καθώς και σε αυξητικούς παράγοντες^{3,4}. Τα βλαστικά κύτταρα διαδραματίζουν βασικό ρόλο για την ανάπτυξη και την αναγέννηση των ιστών, καθώς είναι ικανά να διαφοροποιούνται σε ποικίλους κυτταρικούς τύπους και να διατηρούν μία αποθήκη ανώριμων βλαστικών κυττάρων. Τα βλαστικά κύτταρα που εμπλέκονται με την ενδοδοντία είναι τα βλαστικά κύτταρα του οδοντικού πολφού (DPSCs), της ακρορριζικής θηλής (SCAPs), των νεογιλών δοντιών (SHEDs), του περιοδοντικού συνδέσμου (PDLSCs) και του οδοντοθυλακίου των μόνιμων δοντιών (DFSCs)⁵. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες, οι οποίες συνδέονται σε υποδοχείς, προκειμένου να διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση⁶. Επηρεάζουν τα βλαστικά κύτταρα για να διαφοροποιηθούν και να εκφράσουν μία ποικιλία φαινοτύπων⁷.

Η ολοκληρωμένη επούλωση της περιακρορριζικής βλάβης προϋποθέτει την αναγέννηση του οστού, του περιοδοντικού συνδέσμου και της οστεΐνης. Η χρήση των τεχνικών της κατευθυνόμενης ιστικής αναγέννησης στην περιακρορριζική χειρουργική αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή. Οι αναγεννητικές τεχνικές στηρίζονται στην χρήση βιοϋλικών, όπως οι μεμβράνες, τα οστικά μοσχεύματα, οι αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες και ρυθμιστικοί παράγοντες του ξενιστή⁸.

Μεμβράνες

Στην αναγέννηση του περιοδοντίου και των περιακρορριζικών ιστών σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι μεμβράνες. Λειτουργούν ως φραγμός, αποκλείοντας τα επιθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες του συνδετικού ιστού από την περιοχή του τραύματος⁸. Με τον τρόπο αυτό επιτρέπουν σε άλλα αναγεννητικά κύτταρα να επαναποικίσουν την τραυματισμένη περιοχή και να προάγουν την ιστική αναγέννηση⁸. Οι μεμβράνες θα πρέπει να πληρούν ορισμένα κριτήρια, δηλαδή να εμφανίζουν βιοσυμβατότητα, ιστική ενσωμάτωση, ιστικό αποκλεισμό, ικανότητα για διατήρηση χώρου και ευκολία χειρισμών⁹.

Οι μεμβράνες διαχωρίζονται σε απορροφήσιμες και μη απορροφήσιμες. Στις μη απορροφήσιμες περιλαμβάνονται οι μεμβράνες διεσταλμένου πολυτετραφθοροαιθυλενίου (ePTFE) και ο ελαστικός απομονωτήρας, ενώ οι απορροφήσιμες μπορεί να προέρχονται από φυσικά προϊόντα όπως κολλαγόνο, λυοφιλοποιημένη αλλομοσχευματική σκληρή μήνιγα (dura mater), περιοστικό αυτομόσχευμα, οξειδωμένη κελλουλόζη, αφαλατωμένο οστόν με θειικό ασβέστιο (DFDBA), ή να είναι συνθετικά παράγωγα όπως πολυμερή πολυγαλακτικού οξέος (Vicryl, Mesh), πολυμερή πολυλακτικού οξέος (Guidor, Atrisorb), συμπολυμερή πολυλακτικού – γλυκολικού οξέος (Resolut)¹⁰⁻¹².

Πολλά υλικά έχουν χρησιμοποιηθεί ως μη απορροφήσιμες μεμβράνες, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριακών φίλτρων (Millipore, Billeria, MA), ελαστικός απομονωτήρας αλλά το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο υλικό είναι οι μεμβράνες διεσταλμένου πολυτετραφθοροαιθυλενίου ePTFE. Παρά την υψηλή βιοσυμβατότητα που εμφανίζουν στη διατήρηση χώρου, η ανάγκη για ένα δεύτερο χειρουργείο ώστε να αφαιρεθούν, θέτει περιορισμούς στη χρήση τους¹³.

Όσον αφορά τις απορροφήσιμες μεμβράνες το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο υλικό είναι το κολλαγόνο, του οποίου η δομή μπορεί να τροποποιηθεί μέσω διασταυρούμενων συνδέσεων με σκοπό την επίτευξη διαφόρων επιπέδων απορρόφησης¹⁴. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η απορρόφηση των κολλαγονούχων μεμβρανών να ρυθμίζεται ώστε να παραμένουν για ικανό χρονικό διάστημα στο τραύμα αποτρέποντας την ακρορριζική μετατόπιση του επιθηλίου στα πρώτα στάδια της επούλωσης¹⁵. Το κολλαγόνο εξυπηρετεί την αιμόσταση και ως εκτούτου τη σταθερότητα του τραύματος, προάγοντας τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και τη μετανάστευση των ινοβλαστών, με αποτέλεσμα το τραύμα να επουλώνεται με γρηγορότερο ρυθμό¹⁶. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η χρήση των απορροφήσιμων μεμβρανών προάγει την κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση στον χώρο της περιοδοντολογίας και της ενδοδοντολογίας¹⁷.

Κλινικές και πειραματικές μελέτες για τη χρήση μεμβρανών στη χειρουργική ενδοδοντία

Η ταξινόμηση των βλαβών στη χειρουργική ενδοδοντία χωρίζεται σε 3 κατηγορίες¹⁸.

Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται βλάβες οι οποίες περιορίζονται στην περιακρορριζική περιοχή και στις οποίες το παρειακό και το γλωσσικό/υπερώιο πέταλο δεν έχουν διαβρωθεί ή υπάρχει διάβρωση παρειακού και γλωσσικού/υπερώιου πετάλου-διαμπερής βλάβη¹⁸.

Στη δεύτερη κατηγορία περιγράφονται δύο βλά-

βες μία περιοδοντική και μία ενδοδοντική. Η ενδοδοντική και η περιοδοντική βλάβη μπορεί να συνδέονται ή μπορεί οι δύο βλάβες να είναι ανεξάρτητες¹⁸.

Στην τρίτη κατηγορία περιλαμβάνονται παράπλευρες βλάβες ή βλάβες στο διχασμό των ριζών οι οποίες δυνατόν να έχουν επικοινωνία και με τη φατνιακή ακρολοφία¹⁸.

Η ταξινόμηση των βλαβών φαίνεται συνοπτικά στον πίνακα I.

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Ταξινόμηση βλαβών στη χειρουργική ενδοδοντία σύμφωνα με τους von Arx και Cochran 2001

Κατηγορία 1: Περιλαμβάνονται βλάβες, οι οποίες περιορίζονται στην περιακρορριζική περιοχή	
1α: Το παρειακό και το γλωσσικό/ υπερώιο πέταλο δεν έχουν διαβρωθεί	1β: Διάβρωση παρειακού και γλωσσικού/ υπερώιου πετάλου (διαμπερή βλάβη)
Κατηγορία 2: Περιγράφονται 2 βλάβες μία περιοδοντική και μία ενδοδοντική	
2α: Ενδοδοντική και περιοδοντική βλάβη χωρίς επικοινωνία	2β: Ενδοδοντική και περιοδοντική βλάβη με επικοινωνία
Κατηγορία 3: Περιλαμβάνονται παράπλευρες βλάβες ή βλάβες στο διχασμό των ριζών	
3α: Χωρίς επικοινωνία με τη φατνιακή ακρολοφία	3β: Με επικοινωνία με τη φατνιακή ακρολοφία

Εφαρμογή μεμβρανών στην κατηγορία 1:

Πειραματικές μελέτες

Σε πειραματική μελέτη δημιουργήθηκαν περιακρορριζικές βλάβες (κατηγορία 1α) σε μοντέλα γατών μετά από την έκθεση των ριζικών σωλήνων άνω προγομφίων στη στοματική χλωρίδα. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν ακρορριζεκτομές στα αντίστοιχα δόντια με ταυτόχρονη ανάστροφη έμφραξη με την χρήση IRM (DentsplyInternational, York, United States). Μετά από 3 μήνες, η ποσότητα του νεοσχηματιζόμενου οστού εκτιμήθηκε ιστομορφολογικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία ελαφρώς αυξημένη ποσότητα (25.5%) στην ομάδα των δοντιών όπου χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός μεμβράνης κολλαγόνου και ανόργανο βόειου οστού, σε σχέση με την ομάδα που δεν χρησιμοποιήθηκαν (14%). Μετά από 6 μήνες επανεκτιμήθηκαν οι βλάβες με τα αποτελέ-

σματα να είναι συγκρίσιμα στις δύο ομάδες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο παράγοντας κλειδί για την ενίσχυση της ιστικής αναγέννησης ήταν η παρουσία των μεμβρανών παρά του οστικού μοσχεύματος¹⁹.

Μία ακόμη πειραματική μελέτη εξέτασε περιακρορριζικές βλάβες (κατηγορία 1α) σε μοντέλα σκύλων. Στα δόντια πραγματοποιήθηκαν ακρορριζεκτομές με ταυτόχρονη ανάστροφη έμφραξη με MTA και χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα τοποθετήθηκε ABBM (anorganic bovine boneminerale), στη δεύτερη ομάδα ABBM σε συνδυασμό με μεμβράνη, στην τρίτη ομάδα βοοειδές οστόν, και στην τέταρτη ομάδα δεν χρησιμοποιήθηκε βιοϋλικό. Μετά από 6 μήνες δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εξεταζόμενων ομάδων. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η χρήση μεμβράνης, οστικού μοσχεύματος ή ο συνδυασμός τους δεν επηρεάζει τις επουλωτικές διαδικασίες σε αυτού του τύπου τις βλάβες²⁰.

Η χρήση των αναγεννητικών τεχνικών σε βλάβες της ίδιας κατηγορίας μελετήθηκαν σε μοντέλα σκύλων, με τα αποτελέσματα να καταδεικνύουν ότι η χρήση ePTFE μεμβράνης υπερτερούσε σε σχέση με κολλαγονούχες και PGLA μεμβράνες²¹. Σε πειραματική μελέτη δημιουργήθηκαν περιακρορριζικές βλάβες (κατηγορίας 1β) σε κάτω προγομφίους σε μοντέλα κουναβιών. Στα αντίστοιχα δόντια πραγματοποιήθηκε ακρορριζεκτομή. Στη συνέχεια, στην πρώτη ομάδα τοποθετήθηκε ePTFE μεμβράνη παρειακά και γλωσσικά, στη δεύτερη ομάδα τοποθετήθηκε PGLA μεμβράνη παρειακά και γλωσσικά, στην τρίτη τοποθετήθηκε πολυλακτική μεμβράνη παρειακά και γλωσσικά και τέλος η τέταρτη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου. Μετά από 12 εβδομάδες τα ιστολογικά αποτελέσματα έδειξαν πως στην πρώτη ομάδα υπήρχε αναγεννημένο ανώριμο οστό στην περιοχή της βλάβης, στη δεύτερη ομάδα υπήρχε επούλωση με ώριμο οστό, στην τρίτη ομάδα η οστική αναγέννηση ήταν περιορισμένη και στην τέταρτη ομάδα παρατηρήθηκε διείσδυση από συνδετικό ιστό. Τα ακτινογραφικά ευρήματα έδειξαν ιστική αναγέννηση σε ποσοστό 95% για την πρώτη ομάδα, 95% για τη δεύτερη, 90% για την τρίτη και 80% για την τέταρτη ομάδα²².

Κλινικές μελέτες

Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη συνέκρινε ποσοστό επούλωσης περιακρορριζικών βλαβών (κατηγορίας 1α) μετά από περιακρορριζική χειρουργική σε περιστατικά όπου χρησιμοποιήθηκε πολυλακτική μεμβράνη και σε περιστατικά όπου δεν χρησιμοποιήθηκε καμία μεμβράνη. Μετά από ένα χρόνο τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αναφορά την επούλωση

των περιακρορριζικών ιστών στις δύο ομάδες²³. Αντίστοιχα κλινικά αποτελέσματα έδωσαν και άλλες κλινικές μελέτες σε βλάβες αυτής της κατηγορίας²⁴. Παρόλα αυτά υπάρχουν κλινικές μελέτες στη βιβλιογραφία, που δείχνουν υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας όταν χρησιμοποιούνται μεμβράνες είτε με ταυτόχρονη χρήση οστικών μοσχευμάτων είτε χωρίς τη χρήση οστικών μοσχευμάτων σε βλάβες της κατηγορίας 1α²⁴.

Σε μία ενδιαφέρουσα τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη διερευνήθηκε η επούλωση περιακρορριζικών βλαβών κατηγορίας 1β. Στη μία ομάδα τοποθετήθηκε ανόργανο οστό βόειας προέλευσης (ABBM) σε συνδυασμό με μεμβράνη κολλαγόνου η οποία τοποθετήθηκε μόνο παρειακά, ενώ στην άλλη ομάδα (ομάδα ελέγχου) δεν τοποθετήθηκε ούτε μεμβράνη ούτε οστικό μόσχευμα. Μετά από ένα χρόνο η πρώτη ομάδα έδωσε καλύτερα αποτελέσματα (88%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου²⁵. Σε μία αντίστοιχη κλινική μελέτη η οποία αφορούσε περιακρορριζικές βλάβες άνω των 10 mm, η χρήση ABBM σε συνδυασμό με μεμβράνη κολλαγόνου δεν έδωσε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου²⁶.

φαρμογή μεμβρανών στην κατηγορία 2:

Πειραματικές μελέτες

Τυχαίοποιημένη πειραματική μελέτη διενεργήθηκε σε κάτω προγομφίους με περιακρορριζικές βλάβες κατηγορίας 2β (απουσία περιακρορριζικού οστού και παρειακού φατνιακού πετάλου). Και στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε ακρορριζεκτομή, ενώ στην πρώτη ομάδα τοποθετήθηκε πολυλακτική μεμβράνη (Guidor-Sunstar, Chicago, IL, U.S). Μετά από 27 εβδομάδες, η ποσότητα του αναγεννημένου παρειακού και ακρορριζικού οστίτη ιστού ήταν εντυπωσιακά μεγαλύτερη στις βλάβες όπου χρησιμοποιήθηκε μεμβράνη (89%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (68.8%)²⁷.

Σε πειραματική μελέτη, περιακρορριζικές βλάβες δημιουργήθηκαν εκθέτοντας τους ριζικούς σωλήνες στη στοματική κοιλότητα. Στη συνέχεια αφαιρέθηκε το φλοιώδες οστό πάνω από τις ρίζες των δοντιών και 6 εβδομάδες αργότερα πραγματοποιήθηκε ενδοδοντική θεραπεία, η οποία ακολουθήθηκε από ακρορριζεκτομή και ταυτόχρονη αναστροφή έμφραξη. Τρία διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας τηρήθηκαν και αναλύθηκαν. Τα κλινικά, ακτινογραφικά και ιστολογικά στοιχεία, 6 μήνες αργότερα, αποκάλυψαν ότι η χρήση μεμβράνης κολλαγόνου με ή χωρίς τη χρήση ABBM οδήγησε σε αυξημένη ποσότητα παρειακού οστού (3.24 mm και 3.45 mm, αντίστοιχα) σε σχέση με ριζική απόξεση ανοιχτού κρημού (2.16 mm)²⁸. Εν τούτοις μία άλλη πειραματι-

κή μελέτη σε βλάβες αυτής της κατηγορίας δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη χρήση κολλαγόνου μεμβράνης σε σχέση με την ριζική απόξεση ανοιχτού κρημού²⁹.

Κλινικές μελέτες

Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη εξέτασε τη χρήση του PRP (πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια) και των μεμβρανών κολλαγόνου σε βλάβες της κατηγορίας 2β. Στην κλινική μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκαν οστικά μοσχεύματα. Τρία θεραπευτικά πρωτόκολλα χρησιμοποιήθηκαν. Στην πρώτη ομάδα χρησιμοποιήθηκε μεμβράνη κολλαγόνου (Healiguide-Encoll, Newark, CA, US). Στην δεύτερη ομάδα χρησιμοποιήθηκε μόνο PRP, ενώ στην τρίτη ομάδα χρησιμοποιήθηκε PRP μαζί με κολλαγόνουχο σπόγγο. Μετά από 12 μήνες τα ποσοστά επιτυχίας, με βάση την κλινική και ακτινογραφική εικόνα επούλωσης, διαμορφώθηκαν σε 80% για την πρώτη ομάδα, 83.33% για τη δεύτερη και 88.89% για την τρίτη ομάδα. Επομένως δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών θεραπευτικών προσεγγίσεων³⁰. Μία ακόμη κλινική μελέτη εξέτασε την περιακρορριζική και περιοδοντική επούλωση σε δόντια με βλάβες κατηγορίας 2β. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν ABBM οστικά μοσχεύματα και μεμβράνες κολλαγόνου, παρουσιάζοντας βελτιωμένα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα³¹.

Εφαρμογή μεμβρανών στην κατηγορία 3:

Γι' αυτή την ομάδα βλαβών δεν βρέθηκαν άρθρα και μελέτες με επαρκή επιστημονική τεκμηρίωση, παρόλα αυτά στο εγγύς μέλλον οι αναγεννητικές τεχνικές είναι αρκετά πιθανόν να αποτελέσουν εφόδια για τη θεραπεία τέτοιου είδους βλαβών.

Μοσχεύματα

Τύποι μοσχευμάτων είναι τα αυτομοσχεύματα, τα αλλομοσχεύματα, τα ξενομοσχεύματα και τα αλλοπλαστικά μοσχεύματα^{8,32-34}.

Τα αυτομοσχεύματα προέρχονται από μία απομακρυσμένη περιοχή μέσα στον ίδιο τον ξενιστή και αποτελούν μέτρο σύγκρισης λόγω της υψηλής οστεογενετικής τους ιδιότητας σε σχέση με τα υπόλοιπα. Πιθανές ενδοστοματικές δότες περιοχές αποτελούν τα πρόσφατα μετεξακτικά φατνία, νωδές φατνιακές ακρολοφίες, η γενειακή σύμφηση, ο κλάδος της κάτω γνάθου, το γναθιαίο κύρτωμα καθώς και το ίδιο το χειρουργικό πεδίο³⁵. Εναλλακτικά, κύρια δότες εξωστοματική περιοχή αποτελούν οι άκανθες της λαγόνιας ακρολοφίας. Πλεονεκτήματα των αυτομοσχευμάτων αποτελούν η υψηλή οστεογενετική ικανότητα, η πρόληψη μετάδοσης ασθενειών

όπως και το χαμηλό κόστος. Παρόλα αυτά, η χρήση τους είναι αρκετά περιορισμένη λόγω της ανάγκης για ένα δεύτερο χειρουργείο για τη λήψη τους³⁶.

Ως επακόλουθο, χρησιμοποιήθηκαν άλλου τύπου μοσχεύματα, τα αλλομοσχεύματα, τα οποία είναι ιστοί που μεταφέρονται μεταξύ διαφορετικών ατόμων του ίδιου είδους. Αναλόγως με τον τρόπο που έχουν επεξεργασθεί οι ιστοί, τα αλλομοσχεύματα μπορεί να είναι οστεοεπαγωγικά ή οστεοκαθοδηγητικά³⁶. Τα μοσχεύματα αυτά έχουν συγκριτικά υψηλά ποσοστά επιτυχίας, χωρίς να χρειάζεται για την λήψη τους μία δεύτερη χειρουργική επέμβαση. Τα μειονεκτήματα που συγκεντρώνουν, περιλαμβάνουν, πιθανή ανοσολογική αντίδραση ξένου σώματος, το κόστος και πιθανή μόλυνσή τους κατά την διάρκεια της επεξεργασίας τους³⁷. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αλλομοσχεύματα είναι τα λυοφιλοποιημένα μοσχεύματα (FDBA: freeze-driedboneallografts) και τα αφαλατωμένα μοσχεύματα (DFDBA: decalcifiedfreeze-driedboneallografts). Μία κλινική μελέτη έδειξε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα με τη χρήση FDBA σε περιακρορριζικές βλάβες¹². Παρομοίως, αρκετά κλινικά περιστατικά εμφανίζουν επούλωση με ώριμο οστό σε περιακρορριζικές περιοχές με την χρήση DFDBA σε συνδυασμό με ή χωρίς τη χρήση μεμβράνης³⁸⁻⁴⁰. Όσον αφορά τη μεταξύ τους σύγκριση σε πειραματική μελέτη, FDBA και DFDBA τοποθετήθηκαν σε ενδοοστικές οπές οι οποίες δημιουργήθηκαν χειρουργικά. Εν συνεχεία, οι αλλοιώσεις αξιολογήθηκαν ιστολογικά. Τρεις μήνες μετεγχειρητικά, η ομάδα στην οποία χρησιμοποιήθηκε FDBA έδειξε γρηγορότερη, ταχύτερη και ποιοτικότερη δημιουργία νέου οστού σε σχέση με την ομάδα που χρησιμοποιήθηκε DFDBA¹².

Τα ξενομοσχεύματα προέρχονται από οργανισμό άλλου είδους και οι κύριες πηγές για ενδοστοματική χρήση είναι το βόειο οστό και το φυσικό κοράλλι του γένους *Porolithus*⁴¹. Λόγω της αντιγονικότητας που ενδέχεται να εμφανιστεί από τη χρήση τους, οι ιστοί, από τους οποίους προέρχονται, επεξεργάζονται με σκοπό να αφαιρεθούν όλα τα οργανικά τους συστατικά, αφήνοντας μόνο ένα ανόργανο πλέγμα. Κατά κανόνα τα μοσχεύματα αυτά απορροφούνται βραδέως και μπορούν να υποστούν ινική ενθυλάκωση⁴². Θετικά κλινικά αποτελέσματα δίνει η χρήση τους σε περιστατικά χειρουργικής ενδοδοντίας⁴³⁻⁴⁵. Ωστόσο, η οστική/ιστική αναγέννηση μπορεί να είναι μη προβλέψιμη.

Τα αλλοπλαστικά μοσχεύματα είναι συνθετικά ή αδρανή υλικά, δεν διαθέτουν αντιγονικά χαρακτηριστικά και παρουσιάζουν μόνο οστεοκαθοδηγητικές ιδιότητες⁴⁶. Χωρίζονται σε πολυμερή, βιοκεραμικά και υαλομοσχεύματα. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη είναι ο υδροξυαπατίτης HA (συνθετικός, συμπαγής, πορώδης, απορροφήσιμος), το φωσφορικό τριασβέστιο (TCP) και αλλα υλικά

όπως τα οξειδία του πυριτίου, νατρίου και ασβεστίου⁴⁷. Κύριος ρόλος τους είναι η διατήρηση χώρου και ως εκτότου δεν είναι ιδανικά για την επαγωγή της περιοδοντικής αναγέννησης. Παρόλα αυτά στο χώρο της ενδοδοντίας είναι τα υλικά που έχουν ερευνηθεί ενδελεχώς⁴⁷. Όλα τα είδη οστικών μοσχευμάτων, αλλά ιδιαίτερα τα αλλοπλαστικά, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη περιακρορριζική χειρουργική ώστε να ενισχύσουν τον σχηματισμό νέου οστού⁴⁶⁻⁵¹. Παρομοίως με τις αναγεννητικές τεχνικές στον χώρο της περιοδοντολογίας, η αξιολόγηση της επούλωσης μετά από περιακρορριζική χειρουργική με τη χρήση οστικών μοσχευμάτων θα πρέπει να συνεκτιμά την αναγέννηση του περιοδοντικού συνδέσμου καθώς και της οστεΐνης πέρα της δημιουργίας νέου οστού. Ιστολογικά πολύ λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει εάν τα οστικά μοσχεύματα είναι ικανά να επάγουν την αναγέννηση του περιοδοντικού συνδέσμου και της οστεΐνης^{46,48,51}. Ως εκ τούτου η φύση των αναγεννημένων περιακρορριζικών ιστών με τη χρήση οστικών μοσχευμάτων παραμένει άγνωστη, παρά τις ακτινογραφικές ενδείξεις⁴⁷. Τέλος, η πιθανότητα εμφάνιση αγκύλωσης μετά την χρήση οστικών μοσχευμάτων στην περιακρορριζική χειρουργική είναι απαραίτητο να διερευνηθεί⁴⁹.

Αυξητικοί παράγοντες, Κυτοκίνες, Ρυθμιστικοί παράγοντες του ξενιστή

Η εφαρμογή των τοπικών αυξητικών παραγόντων έχει μελετηθεί με σκοπό τη βελτίωση του επουλωτικού και αναγεννητικού δυναμικού στην περιακρορριζική χειρουργική. Αυτόλογο πλάσμα αιμοπεταλίων, PRF, αυξητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των BMPs, PDGF και EMD είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι παράγοντες¹². Άλλες βιολογικά υποσχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την παραθορμόνη, τον αυξητικό παράγοντα-b3 και το A15 αμινο-οξυ (απομονωμένο από το κολλαγόνο). Παρόλα αυτά, στον χώρο της περιακρορριζικής χειρουργικής δεν υπάρχουν κλινικές και πειραματικές μελέτες που να αξιολογούν το δυναμικό τους στην κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση.

Το PRP είναι ένα υψηλής περιεκτικότητας σε αυτόλογο αιμοπετάλια εναιώρημα το οποίο μετά από διέγερση απελευθερώνει πλήθος βιοενεργών αυξητικών παραγόντων. Η χρήση των αιμοπεταλίων αποτελεί μέσο επιτάχυνσης και προώθησης σημαντικών σταδίων των επουλωτικών και αναγεννητικών διεργασιών συμπεριλαμβανομένων της χημειοταξίας, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της αγγειογένεσης⁴⁷. Στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται κλινικά περιστατικά, όπου η χρήση του PRP σε περιακρορριζικές βλάβες, μετά από ακρορριζεκτομή,

έδωσε βελτιώμενα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα⁴⁷. Κλινικές μελέτες για τη χρήση PRP στη χειρουργική ενδοδοντία δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά την ιστική αναγέννηση, μετά από συνδυασμένη χρήση PRP και μοσχευμάτων και μεμβρανών^{30,52}.

Το PRF αποτελεί ένα αυτόλογο απόθεμα αυξητικών παραγόντων το οποίο συγκεντρώνει αιμοσφαίρια και κυτοκίνες σε ένα φυσιολογικό θρόμβο ινικής. Ο θρόμβος του PRF συγκεντρώνει αιμοσφαίρια και λευκοκύτταρα οργανωμένα σε μία συγκεκριμένη τρισδιάστατη κατανομή. Αποτελείται από κυτοκίνες, γλυκανικές αλυσίδες και δομικές γλυκοπρωτεΐνες περιτυλιγμένα μέσα σε ένα βραδέως πολυμεριζόμενο ινώδες δίκτυο⁵³. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν κλινικά περιστατικά στα οποία η συνδυασμένη χρήση του PRF με μεμβράνες και οστικά μοσχεύματα πιθανολογείται ότι ενισχύει την επούλωση των περιακρορριζικών ιστών και την οστική αναγέννηση μετά από χειρουργική ενδοδοντική παρέμβαση⁵⁴. Μέχρι σήμερα, στη βιβλιογραφία μπορούμε να βρούμε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, η οποία εξετάζει την επίδραση του PRF σε ενδο-περιοβλάβες. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε PRF σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Πέρα από μία παράμετρο, το βάθος θυλάκων, η οποία εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το PRF^{55,56}.

Αυξητικοί παράγοντες

Οι μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού (BMPs) έχουν αναβολική δράση στους περιοδοντικούς ιστούς διαμέσου της διέγερσης της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης στα κύτταρα του ανθρώπινου περιοδοντικού συνδέσμου⁵⁷. Πειραματική μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει όφελος στη χρήση των BMP-2 όσον αφορά την ενίσχυση των αναγεννητικών διεργασιών μετά από ακρορριζεκτομή⁵⁸. Επίσης επιφυλακτική καθίσταται η χρήση τους, γιατί αναφέρθηκαν περιστατικά αγκύλωσης σε πειραματικές μελέτες με μοντέλα ζώων⁵⁹.

Ο PDGF είναι ένας αυξητικός παράγοντας που εμπλέκεται στην επούλωση των ιστών. Διεγείρει το αναγεννητικό δυναμικό των περιοδοντικών ιστών συμπεριλαμβανομένων του οστού, της οστεΐνης και του περιοδοντικού συνδέσμου. Κλινική έρευνα με σκοπό την εκτίμηση της επούλωσης των περιακρορριζικών ιστών μετά από χειρουργική ενδοδοντία με την χρήση συνδυασμού PDGF και IGF, δεν έδειξε σημαντική βελτίωση στην αναγέννηση των ιστών⁵¹. Μία πιο πρόσφατη πειραματική μελέτη διερευνά την επίδραση της PDGF και GDF-5 στην κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση. Οι παράγοντες απελευθερώνο-

νται μέσω βιοενεργών κολλαγονούχων μεμβρανών. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι και οι δύο παράγοντες οδηγούν πειραματικά σε αξιοσημείωτη κατευθυνόμενη οστική αναγέννηση (GDF-5>PDGF)⁶⁰.

Τέλος, οι πρωτεΐνες αδαμαντικού πλέγματος (EMD) είναι αποθηκευμένες στην επιφάνεια της ριζικής οδοντίνης και συμμετέχουν στο αρχικό βήμα κατά τον σχηματισμό της ακύτταρης οστεΐνης⁴⁷. Ερευνητικές μελέτες, με τη χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας και αυτοραδιογραφίας, παρέχουν επιπλέον ενδείξεις ότι η EMD είναι υπεύθυνη για βασικά στάδια της οστεϊνογένεσης⁶¹. Όσον αφορά την περιακρορριζική χειρουργική, στη βιβλιογραφία υπάρχει ένα κλινικό περιστατικό όπου EMD χρησιμοποιήθηκε με σκοπό την θεραπεία μιας εκτεταμένης περιακρορριζικής βλάβης με εμπλεκόμενο παρακείμενο εμφύτευμα. Στα εμπλεκόμενα δόντια πραγματοποιήθηκε ακρορριζεκτομή με ταυτόχρονη ανάστροφη έμφραξη με οξειδίο του ψευδαργύρου και ευγενόλης. Στην περιοχή, εν συνεχεία, τοποθετήθηκε EMD. Μετά από 18 μήνες, διαπιστώθηκε ακτινογραφικά η δημιουργία οστού ενώ δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα πόνου ή φλεγμονής από τον ασθενή. Επομένως η χρήση του EMD δίνει μία υποσχόμενη προοπτική στην ιστική αναγέννηση των περιακρορριζικών ιστών⁴⁷.

Συμπεράσματα

Η επιτυχία των αναγεννητικών τεχνικών στον χώρο της περιακρορριζικής χειρουργικής εξαρτάται από το μέγεθος και τον τύπο της βλάβης, καθώς και από το βιοϋλικό το οποίο θα χρησιμοποιηθεί. Σε μικρού μεγέθους περιακρορριζικές βλάβες καθώς και σε βλάβες της κατηγορίας 1α, οι περισσότερες μελέτες, κλινικές και εργαστηριακές, έδειξαν ότι οι αναγεννητικές τεχνικές δεν προσδίδουν κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα^{19,20,23}. Σε βλάβες τις κατηγορίας 1β (διαμπερείς βλάβες) κλινικές και πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η χρήση μεμβρανών ή/και οστικών μοσχευμάτων οδηγεί σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επούλωσης και σε σοβαρές ενδείξεις αναγέννησης των περιακρορριζικών ιστών^{22,25}. Το ίδιο ισχύει και για συνδυασμένες περιοδοντικές-ενδοδοντικές βλάβες της κατηγορίας 2β. Η χρήση μεμβρανών κυρίως, με ή χωρίς οστικά μοσχεύματα, οδήγησε σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα^{27,28,30,31}. Σε μεγάλες περιακρορριζικές βλάβες, μία κλινική μελέτη έδειξε ότι σε βλάβες άνω των 10 mm, οι αναγεννητικές τεχνικές δεν έχουν το προσδοκώμενο αποτέλεσμα, καθώς οι επουλωτικές διεργασίες ακολουθούν τον δρόμο της επιδιόρθωσης παρά της αναγέννησης²⁶. Παρόλα αυτά, μία σειρά κλινικών μελετών δείχνει ότι η χρήση τους οδηγεί σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση

με τις ομάδες ελέγχου⁶²⁻⁶⁴. Είναι γνωστό ότι, ακόμα και στη συντηρητική ενδοδοντική θεραπεία, το μέγεθος της περιακρορριζικής βλάβης αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει το ποσοστό επούλωσης⁶⁵.

Όσον αφορά το υλικό οι απορροφήσιμες μεμβράνες υπερτερούν των μη απορροφήσιμων, και γενικά σε σχέση με τα υπόλοιπα βιοϋλικά. Τα αυτομοσχεύματα παρότι έχουν την καλύτερη βιολογική συμπεριφορά λόγω της ανάγκης για ένα δεύτερο χειρουργείο έχουν πολύ περιορισμένη κλινική χρήση. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα οστικά μοσχεύματα και αυτά με την περισσότερη κλινική και πειραματική τεκμηρίωση είναι τα αφαλατωμένα αλλομοσχεύματα, τα ξενομοσχεύματα από βόειο οστόν καθώς και ο υδροξυαπατίτης και το φωσφορικό τριασβέστιο. Αναφορικά με το PRP, PRF και τους υπόλοιπους αυξητικούς παράγοντες, που έχουν εισαχθεί πρόσφατα στην περιακρορριζική χειρουργική, η περαιτέρω κλινική και πειραματική τεκμηρίωση κρίνεται αναγκαία.

Παρόλα αυτά η εφαρμογή απλώς μίας μεμβράνης ή/και ενός οστικού μοσχεύματος, πιθανώς να μην είναι αρκετή για την ολοκληρωμένη αναγέννηση των περιακρορριζικών ιστών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα βιοϋλικά αυτά δεν είναι ικανά να διεγείρουν βλαστικά κύτταρα, σηματοδοτώντας τα αδιαφοροποίητα μεσεγχευματικά κύτταρα ώστε να διαφοροποιηθούν σε προ-οστεοβλάστες, προ-οστεϊνοβλάστες και προγονικά κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου.

Για την πλήρη κατανόηση της ορθολογικής βάσης των αναγεννητικών τεχνικών, χρειαζόμαστε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ποικιλία των μοριακών και κυτταρικών βιολογικών διεργασιών οι οποίες σχετίζονται με τον σχηματισμό κάθε ιστού της περιακρορριζικής περιοχής⁶⁶. Προτείνεται στον κλινικό να μην αντιμετωπίζει το χειρουργικό τραύμα σαν μία «τρύπα» την οποία θα κλείσει με κάτι, όπως ένα οστικό μόσχευμα. Θα πρέπει να ενδιαφέρεται όχι μόνο για την αναγέννηση του οστού, αλλά και του περιοδοντικού συνδέσμου, καθώς και της οστεΐνης μετά από περιακρορριζική χειρουργική. Επίσης είναι πολύ σημαντικό να τονισθεί ότι ο αιματικός θρόμβος του ξενιστή παρέχει ένα εξαιρετικό φυσικό ικρίωμα για την επούλωση του τραύματος. Βιολογικά, είναι ένα πολύ καλύτερο μέσο για την τοποθέτηση στο χειρουργικό τραύμα σε σχέση με όλα τα οστικά μοσχεύματα, καθώς ο αιματικός θρόμβος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την επούλωση των ιστών του τραύματος. Συντίθεται από αδιάλυτη ινική και πολλούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες όπως PDGF, VEGF, IGF κ.α^{67,68}. Όλα τα στοιχεία αυτά συμμετέχουν σε βασικά στάδια της επούλωσης των ιστών όπως η μετανάστευση και η χημειοταξία.

Συμπερασματικά, οι αναγεννητικές τεχνικές αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη προοπτική για την χειρουργική αντιμετώπιση των περιακρορριζικών βλαβών. Παρόλα αυτά, μακροχρόνιες και περισσότερες πειραματικές και κλινικές μελέτες χρειάζονται ώστε να εκτιμηθούν περαιτέρω τα πιθανά οφέλη των αναγεννητικών τεχνικών στην περιακρορριζική χειρουργική και ιδιαίτερα σε κατηγορίες βλαβών που αποτελούν πρόκληση.

Βιβλιογραφία

1. Gutmann JL, Harrison JW. Posterior endodontic surgery: anatomical considerations and clinical techniques. *IntEndod J* 1985; 18:8–34.
2. Tsesis I, Faivishevsky V, Kfir A, Rosen E. Outcome of surgical endodontic treatment performed by a modern technique: a meta-analysis of literature. *J Endod* 2009; 35: 1505–11.
3. Lin L, Chen MY, Ricucci D, Rosenberg PA. Guided tissue regeneration in periapical surgery. *J Endod* 2010; 36:618–25.
4. Pecora G, De Leonardis D, Ibrahim N, Bovi M, Cornolini R. The use of calcium sulphate in the surgical treatment of a ‘through and through’ periradicular lesion. *IntEndod J* 2001; 34:189–97.
5. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R (2015). Regenerative endodontics—creating new horizons. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2016; 104:676-85 .
6. Ruch JV, Lesot H, Karcher-Djuricic VERA, Meyer JM, Olive M. Facts and hypotheses concerning the control of odontoblast differentiation. *Differentiation* 1982; 21:7-12.
7. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. *Endocrine-related cancer* 2005; Suppl 1:S17-27
8. Deng Y, Zhu X, Yang J, Jiang H, Yan P. The Effect of Regeneration Techniques on Periapical Surgery With Different Protocols for Different Lesion Types: A Meta-Analysis. *J Oral MaxillofacSurg* 2016; 74:239-46.
9. Wang HL, Boyapati L. “PASS” principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent* 2006; 15: 8-17.
10. Pecora G, Baek SH, Rethnam S, Kim S. Barrier membrane techniques in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am* 1997; 41:585-602.
11. Kenneth M. Hargreaves & Stephen Cohen. *Pathways of the pulp*. CV: Mosby, 2011: 767.
12. Yukna RA, Vastardis S. Comparative evaluation of decalcified and non-decalcified freeze-dried bone allografts in rhesus monkeys: I—histologic findings. *J Periodontol* 2005; 76:57–65.
13. Oh SL, Fouad AF, Park SH. Treatment strategy for guided tissue regeneration in combined endodontic-periodontal lesions: case report and review. *J Endod* 2009; 35:1331-6.
14. Brunel G, Piantoni P, Elharar F, Benque E, Marin P, Zahedi S. Regeneration of rat calvarial defects using a bioabsorbable membrane technique: influence of collagen cross-linking. *J Periodontol* 1996; 67:1342–8.
15. Zitzmann NU, Naef R, Scharer P: Resorbable versus

- nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12:844.
16. Steinberg AD, LeBreton G, Willey R, Mukherjee S, Lipowski J. Extravascular clot formation and platelet activation on variously treated root surfaces. *J Periodontol* 1986; 57:516–22.
 17. Sculean A, Stavropoulos A, Windisch P, Keglevich T, Karring T, Gera I. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with a bovinederivedxenograft and guided tissue regeneration. *Clin Oral Investig* 2004; 8:70–4.
 18. vonArx T, Cochran DL. Rationale for the application of the GTR principle using a barrier membrane in endodontic surgery: A proposal of classification and literature review. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21:127-39.
 19. Artzi Z, Wassersprung N, Weinreb M, Steigmann M, Prasad HS, Tsesis I. Effect of guided tissue regeneration on newly formed bone and cementum in periapical tissue healing after endodontic surgery: an in vivo study in the cat. *J Endod* 2012; 38:163-9.
 20. Bernabe PF, Gomes-Filho JE, Cintra LT, Moretto MJ, Lodi CS, Nery MJ και ουν. Histologic evaluation of the use of membrane, bone graft, and MTA in apical surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:309–14.
 21. Yoshikawa G, Murashima Y, Wadachi R, Sawada N, Suda H. Guided bone regeneration GBR; using membranes and calcium sulphate after apicectomy: a comparative histomorphometrical study. *IntEndod J* 2002; 35:255-63.
 22. Baek SH, Kim S. Bone repair of experimentally induced through-and-through defects by Gore-Tex, Guidor, and Vicryl in ferrets: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2001; 91:710–4.
 23. Garrett K, Kerr M, Hartwell G, O'Sullivan S, Mayer P. The effect of a bioresorbable matrix barrier in endodontic surgery on the rate of periapical healing: an in vivo study *JEndod* 2002; 28:503-6.
 24. Tobon SI, Arismendi JA, Marin ML, Mesa AL, Valencia JA. Comparison between a conventional technique and two bone regeneration techniques in periradicular surgery. *Int Endod J* 2002; 35:635-41.
 25. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Saita M, Weinstein R. Efficacy of guided tissue regeneration in the management of through-and-through lesions following surgical endodontics: a preliminary study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28:265-71.
 26. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein R: Efficacy of xenogeneic bone grafting with guided tissue regeneration in the management of bone defects after surgical endodontics. *J Oral MaxillofacSurg* 2007; 65:1121-7.
 27. Douthitt JC, Gutmann JL, Witherspoon DE. Histologic assessment of healing after the use of a bioresorbable membrane in the management of buccal bone loss concomitant with periradicular surgery. *J Endod* 2001; 27:404-10.
 28. Britain S, von Arx T, Schenk RK, Buser D, Nummikoski PV, Cochran DL. The use of guided tissue regeneration principles in endodontic surgery for induced chronic periodontic– endodontic lesions: a clinical, radiographic, and histologic evaluation. *J Periodontol* 2005; 76:450-60.
 29. Von Arx T, Britain S, Cochran DL, Schenk RK, Nummikoski PV, Buser D. Healing of periapical lesions with complete loss of the buccal bone plate: a histologic study in the canine mandible. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23:157-67.
 30. Goyal B, Tewari S, Duhan J, Sehgal PK: Comparative evaluation of platelet-rich plasma and guided tissue regeneration membrane in the healing of apicomarginal defects: A clinical study. *J Endod* 2011; 37: 773-80.
 31. Dietrich T, Zunker P, Dietrich D, Bernimoulin JP: Periapical and periodontal healing after osseous grafting and guided tissue regeneration treatment of apicomarginal defects in periradicular surgery: Results after 12 months. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2003;95: 474-82.
 32. Lekovic V, Kenney EB, Carranza FA Jr, Danilovic V: Treatment of class II furcation defects using porous hydroxylapatite in conjunction with a polytetrafluoroethylene membrane. *J Periodontol* 1990; 61: 575-8.
 33. Nyman S. Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J ClinPeriodontol*, 1991; 18:494-8.
 34. Schallhorn RG, McClain PK: Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988; 8: 8-31.
 35. Bruschi GB, Scipioni A, Calesini G, Bruschi E. Localized management of sinus floor with simultaneous implant placement: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13:219-26.
 36. Baghban AA, Dehghani A, Ghanavati F, Zayeri F, Ghanavati F. Comparing alveolar bone regeneration using Bio-Oss and autogenous bone grafts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Iran Endod J* 2009; 4:125-30.
 37. Holtzclaw D, Toscano, NEisenlohr L, CallanD . The Safety of Bone Allografts Used in Dentistry: A Review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139:1192-9.
 38. Dragoo MR, Kaldahl WB. Clinical and histological evaluation of alloplasts and allografts in regenerative periodontal surgery in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1983; 3:8–29.
 39. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, και ουν. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans: part I. *J Periodontol* 1989; 60:664-74.
 40. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, και ουν. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans: part II. *J Periodontol* 1989; 60:675–82.
 41. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:218-36.
 42. Spector M. Anorganic bovine bone and ceramic analogs of bone mineral as implants to facilitate bone

- regeneration. *Clin Plast Surg* 1994; 21:437–44.
43. Sculean A, Stavropoulos A, Windisch P, Keglevich T, Karring T, Gera I. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with a bovinederivedxenograft and guided tissue regeneration. *Clin Oral Investig* 2004; 8:70–4.
 44. Gupta R, Pandit N, Malik R, Sood S. Clinical and radiological evaluation of an osseous xenograft for the treatment of infrabony defects. *J Can Dent Assoc* 2007; 73:513.
 45. Houser BE, Mellonig JT, Brunsvold MA, Cochran DL, Meffert RM, Alder ME. Clinical evaluation of anorganic bovine bone xenograft with a bioabsorbable collagen barrier in the treatment of molar furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21:161–9.
 46. Saad AY, Abdellatief EM. Healing assessment of osseous defects of periapical lesions associated with failed endodontically treated teeth with use of freeze-dried bone allograft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:612–7.
 47. Bashutski JD, Wang HL. Periodontal and endodontic regeneration. *J Endod* 2009; 35:321–8.
 48. Pinto VS, Zuolo ML, Mellonig JT. Guided bone regeneration in the treatment of a large periapical lesion: a case report. *PractPeriodonticAesthetDent* 1995; 7: 76–82.
 49. Apaydin ES, Torabinejad M. The effect of calcium sulfate on hard-tissue healing after periapical surgery. *J Endod* 2004; 30:17–20.
 50. Gouldin AG, Fayad S, Mellonig JT. Evaluation of guided tissue regeneration in interproximal defects: II—membrane and bone versus membrane alone. *J ClinPeriodontol* 1996; 23:485–91.
 51. Pecora G, Andreana S, Margarone JE, Covani U, Sottosanti JS. Bone regeneration with a calcium sulfate barrier. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 1997; 84:424–9.
 52. Dominiak M, Lysiak-Drwal K, Gedrange T, Zietek M, Gerber H. Efficacy of healing process of bone defects after apectomy: results after 6 and 12 months. *J PhysiolPharmacol* 2009; 60: 51–5.
 53. Khiste SV, NaikTari R. 2013). Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *ISRN Biomaterials*, 2013.
 54. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. 2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2006; 101:37–44.
 55. Pradeep K, Kudva A, Narayanamoorthy V, Cariappa KM, Saraswathi MV. Platelet rich fibrin combined with synthetic nanocrystallinehydroxy apatite granules in the management of radicular cyst. *Niger J Clin Pract* 2016; 19:688–91.
 56. Singh S, Singh A, Singh S, Singh R. Application of PRF in surgical management of periapical lesions. *Natl J MaxillofacSurg* 2013; 4:94–9.
 57. Eickholz P, Krigar DM, Kim TS, Reitmeir P, Rawlinson A. Stability of clinical and radiographic results after guided tissue regeneration in infrabony defects. *J Periodontol* 2007; 78:37–46.
 58. Bergenholtz G, Wikesjo UM, Sorensen RG, Xiropaidis AV, Wozney JM. Observations on healing following endodontic surgery in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*): effects of rhBMP-2. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101:116–25.
 59. Ripamonti U, Heliotis M, van den Heever B, Reddi AH. Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). *J Periodontal Res* 1994; 29:439–45.
 60. Yamano S, Haku K, Yamanaka T, Dai J, Takayama T, Shohara R και ούκ. The effect of a bioactive collagen membrane releasing PDGF or GDF-5 on bone regeneration. *Biomaterials*(2014; 35:2446–53.
 61. Lindskog S. Formation of intermediate cementum: II—a scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of Hertwig in monkey. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982; 2:161–9.
 62. Pecora G, Kim S, Celletti R, Davarpanah M. The guided tissue regeneration principle in endodontic surgery: one-year postoperative results of large periapical lesions. *Int Endod J* 1995; 28:41–46.
 63. Rankow HJ, Krasner PR. Endodontic applications of guided tissue regeneration in endodontic surgery. *J Endod* 1996; 22:34–43.
 64. Pompa, DG. Guided tissue repair of complete buccal dehiscences associated with periapical defects: a clinical retrospective study. *J Am Dent Assoc* 1997; 128:989–97.
 65. Tsesis I, Rosen E, Tamse A, Taschieri S, Del Fabbro M. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2011; 37:1039–45.
 66. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res* 1987; 22:252–4.
 67. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures: a literature review. *J Periodontol* 1998; 69:303–13.
 68. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery: II— connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol* 1980; 7:224–31.