

Κατηγορίες βιοϋλικών που μπορούν να οδηγήσουν σε αναγέννηση του περιοδοντίου σε ασθενείς με περιοδοντικές βλάβες: συστηματική ανασκόπηση

Δημήτρης Νικολιδάκης¹, Νικήτας Συκαράς²

Η αναγέννηση των απολεσθέντων περιοδοντικών ιστών που χάθηκαν ως συνέπεια της περιοδοντικής νόσου έχει υποστηριχθεί βιβλιογραφικά σε αρκετές κλινικές έρευνες σε ασθενείς αλλά και πειραματόζωα και μπορεί να επιτευχθεί με διάφορα είδη βιοϋλικών. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι ερευνητές έχουν εντείνει τις προσπάθειές τους για να αναζητήσουν κατάλληλες τεχνικές και ανάλογα βιοϋλικά που θα μπορούν να εξασφαλίσουν την πλήρη επανάκτηση των περιοδοντικών ιστών. Μόνο, όμως, οι ιστολογικές μελέτες σε ασθενείς μπορούν να αποδείξουν την ουσιαστική αναγέννηση του περιοδοντίου με την εκ νέου παραγωγή όλων των ιστών που το απαρτίζουν.

Στην παρούσα εργασία ερευνάται με συστηματικό τρόπο η αναγεννητική ικανότητα των διαθέσιμων βιοϋλικών χρησιμοποιούμενα είτε μόνα τους είτε σε διάφορους συνδυασμούς για τη θεραπεία περιοδοντικών βλαβών σε ασθενείς. Μόνο ιστολογικές κλινικές μελέτες αναλύθηκαν και ένα πρωτόκολλο κάλυπτε όλες τις πτυχές της συστηματικής έρευνας. Η βιβλιογραφική έρευνα διεξήχθη στον ιστότοπο της Medline / Pubmed αλλά η αναζήτηση επεκτάθηκε και σε αρχεία επιλεγμένων επιστημονικών περιοδικών (δια χειρός αναζήτηση). Διάφοροι συνδυασμοί όρων αναζήτησης και αρκετά κριτήρια εφαρμόστηκαν για την εύρεση, συλλογή και επιλογή των κατάλληλων μελετών. Οι επιλεγμένες μελέτες αναλύθηκαν και ιστολογικές παράμετροι όπως η δημιουργία εκ νέου περιοδοντικού συνδέσμου, οστίτη ιστού και οστεΐνης υπολογίστηκαν και καταγράφηκαν. Με βάση τα ιστολογικά αποτελέσματα προσδιορίστηκε η αναγεννητική ικανότητα όλων των βιοϋλικών που έχουν χρησιμοποιηθεί διεθνώς και καταγραφεί βιβλιογραφικά.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το αυτογενές οστικό μόσχευμα, το αποξηραμένο αλλογενές μόσχευμα οστού, το ξενομόσχευμα, οι μεμβράνες ιστικής αναγέννηση, καθώς και αυξητικοί παράγοντες μπορούν να επιτύχουν περιοδοντική αναγέννηση σε ανθρώπους με μια διακύμανση όσο αφορά τα ποσοστά επιτυχίας ενώ η χρήση των αλλοπλαστικών οστικών μοσχευμάτων δεν φαίνεται να προωθούν ουσιαστικά την ανάπλαση των περιοδικών ιστών.

Παρά τα επιστημονικά τεκμήρια μέσα από ιστολογικές ερευνητικές εργασίες σε ασθενείς που πιστοποιούν ότι η αναγέννηση του περιοδοντίου είναι εφικτή και μπορεί να πραγματοποιηθεί με χειρουργική προσέγγιση και εφαρμογή αναγεννητικών βιοϋλικών, υψηλά και προβλέψιμα ποσοστά επιτυχίας περιοδοντικής ανάπλασης εξακολουθούν να είναι ένας στόχος που είναι δύσκολο να επιτευχθεί.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 5: 31-40, 2012

Λέξεις κλειδιά: Κλινικές μελέτες, ιστολογική εξέταση, περιοδοντική αναγέννηση, βιοϋλικά, συστηματική ανασκόπηση.

¹ Εξειδικευμένος στην Περιοδοντολογία (MSc, PhD) Πανεπιστημίου Radboud Nijmegen Ολλανδίας, ιδιωτικό ιατρείο Ηράκλειο

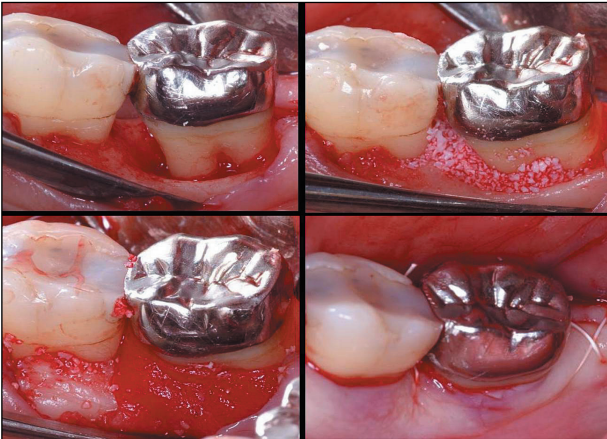
² Επίκουρος Καθηγητής Προσθετικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

Ίδρυμα προέλευσης:

Ιδιωτικό ιατρείο και Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Άμεση συνέπεια της φλεγμονής του περιοδοντίου (περιοδοντίτιδα) είναι η καταστροφή του περιριζίου και η εμφάνιση ενδοοστικών βλαβών που είναι ικανές να οδηγήσουν στην απώλεια των δοντιών λόγω της μειωμένης περιοδοντικής στήριξης. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, διάφορες μορφές θεραπείας έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση τέτοιων περιοδοντικών βλαβών και περιλαμβάνουν συμβατικές ή αναγεννητικές προσεγγίσεις¹. Παρά το γεγονός ότι η συμβατική περιο-



Εικ. 1: Τοποθέτηση ξενομοσχεύματος και μεμβράνης ιστικής αναγέννησης σε περιοδοντική βλάβη στην περιοχή δευτέρου γομφίου της κάτω γνάθου.

δοντική προσέγγιση (ανοικτή ή κλειστή απόξεση) μπορεί πράγματι να οδηγήσει σε μείωση των περιοδοντικών βλαβών, η θεραπεία συχνά σχετίζεται με την παρουσία υπολειμματικών θυλάκων ή με ουσιαστική απώλεια υποστηρικτικών ιστών του δοντιού (υφίζηση ούλων). Προκειμένου να αποφευχθούν τα μειονεκτήματα που συνδέονται με την συμβατική περιοδοντική θεραπεία έχει εισαχθεί στη περιοδοντολογία η αναγεννητική τεχνική (εικ. 1). Η περιοδοντική αναγέννηση ή ανάπλαση των απολεσθέντων περιοδοντικών ιστών (οστεΐνη, περιρριζίο, φατνιακό οστό), που χάθηκαν ως συνέπεια της περιοδοντικής νόσου, έχει υποστηριχθεί βιβλιογραφικά σε αρκετές κλινικές έρευνες σε ασθενείς αλλά και πειραματόζωα και μπορεί να επιτευχθεί με διάφορα είδη βιοϋλικών². Μεταξύ των βιοϋλικών, που συμπεριλαμβάνονται στις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες στρατηγικές για τη διόρθωση των περιοδοντικών ελλειμμάτων είναι τα αυτομοσχεύματα, τα αλλομοσχεύματα, τα ξενομοσχεύματα, τα αλλοπλαστικά ή συνθετικά μοσχεύματα, οι μεμβράνες ιστικής αναγέννησης, οι αυξητικοί παράγοντες και πρωτεΐνες της αδαμαντινικής μήτρας καθώς και όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί αυτών.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι ερευνητές έχουν εντείνει τις προσπάθειές τους για να αναζητήσουν κατάλληλες τεχνικές και ιδανικά βιοϋλικά που θα μπορούν να εξασφαλίσουν την πλήρη επανάκτηση των περιοδοντικών ιστών. Αν και τα διάφορα βιοϋλικά εμφανίζουν συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα παρατηρείται μεγάλη διακύμανση όσον αφορά στα ιστολογικά αποτελέσματα. Μόνο όμως οι ιστολογικές μελέτες σε ασθενείς μπορούν να αποδείξουν την ουσιαστική αναγέννηση του περιοδοντίου με την «εκ νέου» παραγωγή όλων των ιστών που το απαρτίζουν^{3,4}. Η εφαρμογή κατάλληλων και δοκιμασμένων βιοϋλικών βασισμένων στην επιστημονική τεκμηρίωση αποτελεί αναγκαία προσέγγιση για την επιτυχή ανάπλαση των απολεσθέντων περιοδοντικών ιστών με απώτερο στόχο τη διατήρηση των δοντιών στο φραγμό⁵.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναλύσει με συστηματικό τρόπο ιστολογικές ανθρώπινες μελέτες και να

προσδιορίσει την αναγεννητική ικανότητα των διαθέσιμων βιοϋλικών χρησιμοποιούμενα είτε μόνα τους είτε σε διάφορους συνδυασμούς για τη θεραπεία περιοδοντικών βλαβών σε ασθενείς.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Ένα πρωτόκολλο εργασίας αναπτύχθηκε πριν από την έναρξη της μελέτης για να καλύψει όλες τις πτυχές μεθοδολογίας της συστηματικής ανασκόπησης.

Οι πτυχές αυτές ήταν η διατύπωση σαφούς ερευνητικού ερωτήματος, ο καθορισμός των κριτηρίων ένταξης ή αποκλεισμού ερευνητικών εργασιών, η στρατηγική αναζήτησης της σχετικής βιβλιογραφίας, η αξιολόγηση και η τελική επιλογή των ερευνητικών εργασιών, η καταγραφή και η ανάλυση των δεδομένων, η παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τέλος η διατύπωση συμπερασμάτων.

ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ

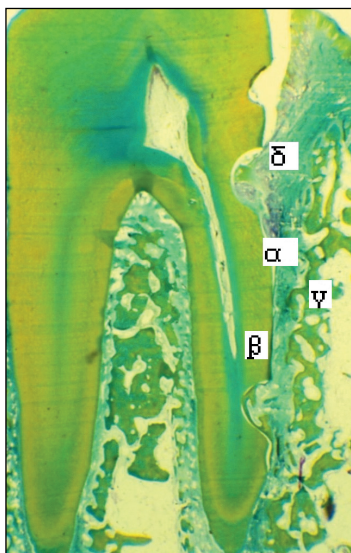
Το ερευνητικό ερώτημα ορίστηκε ως εξής: ποιες κατηγορίες βιοϋλικών μπορούν να οδηγήσουν σε αναγέννηση του περιοδοντίου σε ασθενείς με περιοδοντικές βλάβες γωνιώδους φατνιολυσίας βάση της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων σε ανθρώπινες ιστολογικές μελέτες;

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Τα κριτήρια που έπρεπε να πληρούνται στο σύνολο τους για την επιλογή και αποδοχή των υφιστάμενων στην βιβλιογραφία εργασιών καθορίστηκαν τα παρακάτω:

- α) ιστολογικές μελέτες σε ασθενείς και όχι σε πειραματόζωα ή απλά κλινικές μελέτες
- β) μελέτες που αξιολογούσαν τη χρήση διαφόρων βιοϋλικών και κάθε συνδυασμού τους με πιθανή αναγεννητική ικανότητα (π.χ. μεμβράνες, μοσχεύματα, αυξητικοί παράγοντες) για τη θεραπεία περιοδοντικών βλαβών γωνιώδους φατνιολυσίας
- γ) μελέτες με μετεγχειρητική περίοδο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων τουλάχιστον 6 εβδομάδες ή περισσότερο
- δ) μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα

Το κύριο ζητούμενο των μελετών ήταν η δημιουργία νέων περιοδοντικών ιστών στη περιοχή της βλάβης μετά την εφαρμογή των διαφόρων βιοϋλικών με αναγεννητικές ικανότητες με βάση την ιστολογική ή/ και ιστομορφομετρική αξιολόγηση. Πιο συγκεκριμένα, σημαντικά ευρήματα που ενδιέφεραν την έρευνα ήταν ο «εκ νέου» σχηματισμός (α) περιοδοντικού συνδέσμου, (β) οστεΐνης (γ) οστίτη ιστού και (δ) επιθηλιακής πρόσφυσης πάνω στην ριζική επιφάνεια των δοντιών που εμπλέκονταν στην περιοδοντική βλάβη. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ιστολογικών μεταβολών των «υπό διερεύνηση» περιοδοντικών ιστών πριν και μετά τη θεραπεία καταγράφηκε ως γραμμική μέτρηση (σε χιλιοστά) προσδιορίζοντας την απόσταση κάλυψης κατά μήκος της εμπλεκόμενης ρίζας του δοντιού από τον κάθε νεοσχηματιζόμενο ιστό ξεχωριστά, στην περιοχή της περιοδοντικής βλάβης όπως μετρήθηκε στις ιστολογικές τομές (εικ. 2).



Εικ. 2: Επιμήκης ιστολογική τομή γομφίου όπου παρατηρείται ο «εκ νέου» σχηματισμός (α) περιοδοντικού συνδέσμου, (β) οστεΐνης (γ) οστίτη ιστού και (δ) επιθηλιακής πρόσφυσης πάνω στην ριζική επιφάνεια του δοντιού που εμπλέκεται στην περιοδοντική βλάβη.

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η βιβλιογραφική έρευνα περιέλαβε όλα τα άρθρα που δημοσιεύτηκαν μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2011, και πραγματοποιήθηκε με την αξιοποίηση της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων MEDLINE/PUBMED (αναζήτηση στο διαδίκτυο). Αναγκαία προϋπόθεση για τη συστηματική αναζήτηση σχετικών και κατάλληλων δημοσιεύσεων ήταν ο καθορισμός όρων ευρετηριασμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορες λέξεις-κλειδιά (Mesh terms) ενώ τηρήθηκε αναλυτικός αλγόριθμος αναζήτησης και απεικόνισης των βημάτων της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (search strategy flowchart). Επιπλέον, η αναζήτηση επεκτάθηκε σε βιβλιογραφικές αναφορές των δημοσιεύσεων που ανακτήθηκαν, σε αρχεία περιλήψεων από διεθνή συνέδρια και σε αρχεία επιλεγμένων επιστημονικών περιοδικών όπως *Journal of Dental Research*, *Journal of Clinical Periodontology*, *Journal of Periodontology*, *Journal of Periodontal Research* και *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* (δια χειρός αναζήτηση).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Μετά από τη συλλογή της σχετικής βιβλιογραφίας ακολούθησε η αξιολόγηση των άρθρων βάσει των προαναφερθέντων κριτηρίων. Σε ένα πρώτο στάδιο, ο τίτλος και οι περίληψη των συλλεγόμενων μελετών ελέγχθηκαν ανεξάρτητα από τους δύο ερευνητές και επιλέχθηκαν αυτές που απαντούν στο ερευνητικό ερώτημα και πληρούν τα κριτήρια. Εφόσον, μέσα από το πρώτο στάδιο, δεν ήταν ξεκάθαρο αν η υποψήφια για επιλογή μελέτη απαντά όντως στο ερευνητικό ερώτημα και αν πράγματι ικανοποιεί τα κριτήρια, έπρεπε να μελετηθεί το πλήρες κείμενο του άρθρου για να διαπιστωθεί κατά πόσο η μελέτη ήταν κατάλληλη για την έρευνα (δεύτερο στάδιο). Διαφωνία σχετικά με την επιλογή των μελετών μεταξύ των δύο ερευνητών επιλύθηκε με συζήτηση. Το επίπεδο της συμφωνίας μεταξύ των δύο ερευνητών προσδιορίστηκε με τον συντελεστή Κάπτα του Cohen (K score).

Η ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας οδήγησε σε 177 δυνάμιστα σχετικές δημοσιεύσεις. Μετά το πρώτο στά-

διο επιλογής, με βάση τον τίτλο και την περίληψη των μελετών, 58 άρθρα συμπεριλήφθηκαν για περαιτέρω ανάλυση (συμφωνία μεταξύ των ερευνητών: $k = 0,98$). Επιπλέον, η διαχειρός αναζήτηση αποκάλυψε 22 άρθρα, τα οποία προστέθηκαν σε αυτό το βήμα με αποτέλεσμα να συγκεντρωθούν 80 μελέτες ως υποψήφιας για την συστηματική ανασκόπηση¹⁻⁸⁰. Στο τελευταίο βήμα, με βάση την εξέταση του πλήρους κειμένου 54 δημοσιεύσεις τηρούσαν πλήρως τα κριτήρια ένταξης και επελέγησαν οριστικά¹⁻⁵⁴ ενώ 26 άρθρα αποκλείστηκαν λόγω αδυναμίας συμφωνίας με τα κριτήρια επιλογής⁵⁵⁻⁸⁰ (συμφωνία μεταξύ των ερευνητών: $k = 0,97$).

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αφού συγκεντρώθηκαν οι κατάλληλες για την έρευνα εργασίες, πραγματοποιήθηκε καταγραφή των δεδομένων τους σε πίνακες με βάση τα γενικά χαρακτηριστικά κάθε άρθρου (συγγραφείς και έτος δημοσίευσης), τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά (αριθμός ασθενών και περιοδοντικών βλαβών, είδος δοντιού που εμπλέκεται στη βλάβη, χαρακτηριστικά περιοδοντικής βλάβης, στρατηγική θεραπευτικής παρέμβασης, είδος βιοϋλικών που χρησιμοποιήθηκαν, μετεγχειρητική περίοδος αξιολόγησης, ιστολογικά αποτελέσματα), τα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά (σχεδιασμός μελέτης και μεθοδολογική ποιότητα εργασίας) και τέλος τα συμπεράσματα.

Διαπιστώθηκε μια σημαντική ετερογένεια όσον αφορά στα δεδομένα που καταγράφηκαν σχετικά με το σχεδιασμό της μελέτης, το είδος της βλάβης, τα χρησιμοποιούμενα βιοϋλικά, τις μεθόδους αξιολόγησης, τα ιστολογικά αποτελέσματα και τη μετεγχειρητική περίοδο παρατήρησης, ώστε ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί ποσοτική σύνθεση των δεδομένων που να οδηγήσει σε μια μετά-ανάλυση. Ως εκ τούτου, η εργασία παρέμεινε στο επίπεδο της συστηματικής ανασκόπησης και καταγράφηκε για κάθε επιλεγμένο άρθρο η μέση τιμή (mean) και η τυπική απόκλιση (SD) των ιστολογικών αποτελεσμάτων.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η ανάλυση των δεδομένων οδήγησε σε επτά ομάδες βιοϋλικών οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στις ιστολογικές μελέτες με σκοπό την περιοδοντική αναγέννηση και ορίστηκαν ως εξής: (α) αυτομοσχεύματα ή αυτογενή μοσχεύματα (οστικά μοσχεύματα προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή), (β) αλλομοσχεύματα ή αλλογενή μοσχεύματα (οστικά μοσχεύματα προερχόμενα από άλλο άνθρωπο), (γ) ξενομοσχεύματα ή ξενογενή μοσχεύματα (οστικά μοσχεύματα προερχόμενα από ζώο), (δ) αλλοπλαστικά μοσχεύματα (συνθετικά οστικά μοσχεύματα με βάση το ασβέστιο και φώσφορο), (ε) οι μεμβράνες ιστικής αναγέννησης (απορροφήσιμες ή μη), (στ) βιολογικοί παράγοντες (όπως αυξητικοί παράγοντες και πρωτεΐνες της αδαμαντινικής μήτρας) και (ζ) συνδυασμοί αυτών.

Ο τύπος επούλωσης των περιοδοντικών βλαβών μετά την αναγεννητική θεραπευτική προσέγγιση ορίστηκε ως (α) μακρά επιθηλιακή πρόσφυση (LJE: το επιθήλιο καλύπτει εξ ολοκλήρου την θεραπευτικά επεξεργασμένη επιφάνεια του δοντιού στη περιοχή της περιοδοντικής βλάβης), (β) πρόσφυση συνδετικού ιστού (CTA: σχηματισμός νέας οστεΐνης με ίνες κολλαγόνου σε κάθετη ή οριζόντια κα-

τεύθυνση στην θεραπευτικά επεξεργασμένη επιφάνεια του δοντιού στην περιοχή της περιοδοντικής βλάβης, χωρίς οι ίνες κολλαγόνου να είναι σε επαφή με νέο οστό), (γ) οστική αποκατάσταση (OR: σχηματισμός νέου οστού απέναντι από την θεραπευτικά επεξεργασμένη επιφάνεια του δοντιού ώστε να οδηγεί σε πλήρωση της περιοδοντικής βλάβης), (δ) περιοδοντική αναγέννηση (REG: σχηματισμός νέας οστεΐνης με ίνες κολλαγόνου σε κάθετη κατεύθυνση και εισαγόμενες σε νέο οστό ώστε συνθέτουν μια νέα δομή περιρριζίου στην περιοχή της βλάβης), και τέλος (ε) συνδυασμοί όλων των παραπάνω.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των αυτογενών μοσχευμάτων

Δέκα μελέτες παρείχαν στοιχεία σχετικά με την αναγεννητική ικανότητα των αυτογενών μοσχευμάτων¹⁻¹⁰. Από αυτές, πέντε μελέτες ανέφεραν πλήρη αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG), σε τρεις μελέτες παρατηρήθηκε μακρά επιθηλιακή πρόσφυση (LJE) μυλικά της βλάβης και αναγέννηση του περιοδοντίου ακρορριζικά της βλάβης (REG) και σε δύο μελέτες επισημάνθηκε μόνο μακρά επιθηλιακή πρόσφυση (LJE) και οστική αποκατάσταση (OR). Οστικά τεμαχίδια του μοσχεύματος δεν είχαν αντικατασταθεί πλήρως σε έξι μελέτες ενώ σε πέντε μελέτες οστικά τεμαχίδια είχαν παραμείνει εγκλωβισμένα μέσα σε συνδετικό ιστό, ακόμη και ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Πενήντα τοις εκατό των μελετών έδειξε πλήρη αποκατάσταση της βλάβης ενώ στο υπόλοιπο πενήντα τοις εκατό των μελετών παρέμεινε υπολειμματική βλάβη. Δεν υπήρχαν καθόλου ενδείξεις φλεγμονής σε καμία μελέτη. Μόνο δύο μελέτες παρείχαν ιστομορφομετρικά δεδομένα (ιστολογικές μετρήσεις) όπου απαριθμούσαν δέκα περιοδοντικές βλάβες. Το μέσο βάθος οστικού θυλάκου της περιοδοντικής βλάβης ήταν 3,0 χιλιοστά και τόσο η νέα οστεΐνη όσο και ο σχηματισμός νέου οστού σε γραμμικό υπολογισμό (απόσταση καλυμμένη από το νεοσχηματισθέντα ιστό κατά μήκος της επιφάνειας του δοντιού) ήταν 1,9 χιλιοστά. Στο ογδόντα τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών παρατηρήθηκε μερική ή πλήρης αναγέννηση.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των αλλογενών μοσχευμάτων

Βρέθηκαν έξι μελέτες με πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της χρήσης του αλλογενούς μοσχεύματος^{2,3,11-14}. Από τις έξι μελέτες, μία μελέτη ανέφερε πλήρη αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG), σε τρεις μελέτες παρατηρήθηκε ένας συνδυασμός μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE) και αναγέννησης των περιοδοντικών ιστών (REG) και δύο μελέτες κατέγραψαν μόνο μακρά επιθηλιακή πρόσφυση (LJE) και οστική αποκατάσταση (OR). Οστικά τεμαχίδια του μοσχεύματος δεν είχαν αντικατασταθεί πλήρως σε τρεις μελέτες ενώ σε δύο μελέτες τεμαχίδια μοσχεύματος είχαν παραμείνει εγκλωβισμένα μέσα σε συνδετικό ιστό. Τέλος σε μια μελέτη με 30 μήνες μετεγχειρητική περίοδο παρακολούθησης δεν υπήρχε καμία ένδειξη υπολειμμάτων μοσχεύματος, υποδεικνύοντας πλήρη αντικατάσταση. Καμία μελέτη δεν αποκάλυψε πλήρη αποκατάσταση της βλάβης. Καμία μελέτη επίσης δεν περιέγραψε ενδείξεις φλεγμονής ή μετεγχειρητι-

κές επιπλοκές. Μόνο τέσσερις μελέτες παρείχαν ιστομορφομετρικά δεδομένα (ιστολογικές μετρήσεις) όπου απαριθμούσαν δέκα περιοδοντικές βλάβες. Το μέσο βάθος οστικού θυλάκου της περιοδοντικής βλάβης ήταν 6,6 χιλιοστά και ο σχηματισμός νέας οστεΐνης και νέου οστού σε γραμμικό υπολογισμό (κατά μήκος της επιφάνειας του δοντιού) ήταν 2,4 χιλιοστά και 2,3 χιλιοστά αντίστοιχα. Εβδομήντα τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών έδειξαν σημάδια περιοδοντικής αναγέννησης.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των ξενογενών μοσχευμάτων

Πέντε μελέτες παρείχαν ιστολογικά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της χρήσης του ξενογενούς μοσχεύματος κυρίως βοείας προελεύσεως¹⁵⁻¹⁹. Τρεις μελέτες περιγράφουν πλήρη αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG), δύο μελέτες αναφέρουν συνδυασμό μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE) και αναγέννησης των περιοδοντικών ιστών (REG) και μία έρευνα καταγράφει οστική αποκατάσταση (OR). Στις περισσότερες ιστολογικές τομές τα οστικά τεμαχίδια του μοσχεύματος είχαν αντικατασταθεί μερικώς ή εξ ολοκλήρου από νέο οστίτη ιστό ενώ σε δύο μελέτες οστικά τεμαχίδια είχαν παραμείνει εγκλωβισμένα μέσα σε συνδετικό ιστό. Καμία μελέτη δεν αποκάλυψε πλήρη αποκατάσταση της βλάβης. Επίσης δεν αναφέρθηκαν ασθενείς με μετεγχειρητικές ενδείξεις φλεγμονής ή επιπλοκές. Ακόμη τέσσερις μελέτες παρείχαν ιστομορφομετρικά δεδομένα (ιστολογικές μετρήσεις) όπου απαριθμούσαν έντεκα περιοδοντικές βλάβες. Το μέσο βάθος οστικού θυλάκου της περιοδοντικής βλάβης ήταν 5,3 χιλιοστά, η νέα οστεΐνη ήταν 1,2 χιλιοστά και ο νέος οστίτης ιστός ήταν 1,7 σε γραμμικό υπολογισμό (απόσταση καλυμμένη από το νεοσχηματισθέντα ιστό κατά μήκος της επιφάνειας του δοντιού). Στο εβδομήντα τρία τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών παρατηρήθηκε μερική ή πλήρης αναγέννηση.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των αλλοπλαστικών μοσχευμάτων

Εννέα άρθρα εντοπίστηκαν που μελετούσαν την ιστολογική επίδραση των αλλοπλαστικών ή συνθετικών μοσχευμάτων στην θεραπεία των περιοδοντικών βλαβών^{12,20-27}. Μόνο τρεις μελέτες ανέφεραν περιορισμένη αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG) κυρίως ακρορριζικά ενώ στις υπόλοιπες μελέτες παρατηρήθηκε μακρά επιθηλιακή πρόσφυση (LJE). Οστικά τεμαχίδια μοσχεύματος ήταν παρόντα στις ιστολογικές τομές σε όλες τις μελέτες παρά την παρατεταμένη περίοδο επιούλωσης (18-30 μήνες) και περιβάλλονταν από ινώδη συνδετικό ιστό. Περιστασιακά, υπήρχε παραγωγή νέου οστίτη ιστού σε επαφή με υπολειπόμενα τεμαχίδια μοσχεύματος. Σε καμία μελέτη δεν εντοπίστηκε πλήρης αποκατάσταση της βλάβης αλλά ούτε και ενδείξεις φλεγμονής ή μετεγχειρητικές επιπλοκές παρουσιάστηκαν. Τέσσερις μελέτες παρείχαν ιστομορφομετρικά δεδομένα (ιστολογικές μετρήσεις) όπου απαριθμούσαν δέκα επτά περιοδοντικές βλάβες. Το μέσο βάθος οστικού θυλάκου της περιοδοντικής βλάβης ήταν 4 χιλιοστά και ο σχηματισμός νέας οστεΐνης και νέου οστού σε γραμμικό υπολογισμό (κατά μήκος της επιφάνει-

ας του δοντιού) ήταν 0,6 χιλιοστά και 0,4 χιλιοστά αντίστοιχα. Είκοσι εννέα τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών έδειξαν σημάδια περιοδοντικής αναγέννησης.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των μεμβρανών ιστικής αναγέννησης

Εννέα μελέτες βρέθηκαν να παρουσιάζουν ιστολογικά δεδομένα σχετικά με στην επίδραση της χρήσης των μεμβρανών ιστικής αναγέννησης όσον αφορά στην θεραπεία περιοδοντικών βλαβών²⁸⁻³⁶. Από αυτές, πέντε μελέτες ανέφεραν αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG), σε μία μελέτη παρατηρήθηκε συνδυασμός μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE) και αναγέννησης των περιοδοντικών ιστών (REG) και τρεις μελέτες έδειξαν πρόσφυση συνδετικού ιστού (CTA). Ωστόσο και οι πέντε μελέτες, που ανέφεραν αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών χρησιμοποίησαν μεμβράνες κολλαγόνου. Ίχνη υλικού των μεμβρανών βρέθηκαν ακόμη και 5 μήνες μετά την επούλωση σε ιστολογικές τομές. Δύο εκ των μελετών έδειξαν πλήρη αποκατάσταση της βλάβης. Δεν αναφέρθηκαν μετεγχειρητικά προβλήματα. Οκτώ μελέτες παρείχαν ιστομορφομετρικά δεδομένα (ιστολογικές μετρήσεις) όπου απαριθμούσαν είκοσι περιοδοντικές βλάβες. Το μέσο βάθος οστικού θυλάκου των περιοδοντικών βλαβών ήταν 5,1 χιλιοστά, η νέα οστεΐνη ήταν 2,6 χιλιοστά και ο νέος οστίτης ιστός ήταν 1,7 χιλιοστά σε γραμμικό υπολογισμό (απόσταση καλυμμένη από το νεοσχηματισθέντα ιστό κατά μήκος της επιφάνειας του δοντιού). Στο εβδομήντα πέντε τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών παρατηρήθηκε μερική ή πλήρης αναγέννηση.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των βιολογικών παραγόντων

Οκτώ μελέτες εντοπίστηκαν που χρησιμοποιούσαν τις

πρωτεΐνες της αδαμαντινικής μήτρας (EMDOGAIN®) με σκοπό την θεραπεία περιοδοντικών βλαβών^{29,31,37-42}. Δύο άρθρα περιγράφουν πλήρη αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG), πέντε άρθρα αναφέρουν συνδυασμό μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE) μυλικά, πρόσφυση συνδετικού ιστού (CTA) στην ενδιάμεση ζώνη και αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG) ακρορριζικά, και ένα άρθρο καταγράφει παρουσία μόνο μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής ή μετεγχειρητικά προβλήματα σε κανένα άρθρο. Επίσης καμία περιοδοντική βλάβη δεν αποκαταστάθηκε πλήρως. Έξι άρθρα εμφανίζουν ιστολογικές μετρήσεις (ιστομορφομετρικά δεδομένα) και αναλύουν 29 περιοδοντικές βλάβες συνολικά. Το μέσο βάθος οστικού θυλάκου της περιοδοντικής βλάβης ήταν 4,8 χιλιοστά και ο σχηματισμός νέας οστίνης και νέου οστού σε γραμμικό υπολογισμό (κατά μήκος της επιφάνειας του δοντιού) ήταν 1,3 χιλιοστά και 0,6 χιλιοστά αντίστοιχα. Σαράντα πέντε τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών έδειξαν μερική αναγέννηση.

Ιστολογικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αναγεννητική ικανότητα των διαφόρων βιοϋλικών σε συνδυασμό

Δεκαοκτώ μελέτες παρέχουν ιστολογικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της χρήσης του συνδυασμού βιοϋλικών στην θεραπεία περιοδοντικών βλαβών^{13,15,17-19,23,43-54}. Από αυτές τις μελέτες, σε επτά εντοπίστηκε πλήρης αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG) και σε όλους τους συνδυασμούς που χρησιμοποιήθηκαν υπήρχε ξενομόσχευμα. Σε εννέα μελέτες παρατηρήθηκε συνδυασμός μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE) μυλικά, πρόσφυση συνδετικού ιστού (CTA) στην ενδιάμεση ζώνη και αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών (REG) ακρορριζικά. Τέλος, σε δύο μελέ-

Πίνακας 1

Βιοϋλικά	ΒΟΘ	ΑΟΤ	ΝΟΣ	ΝΟΙ	ΕΠ
αυτομοσχεύματα	3.0 ± 2.1	1-3	1.9 ± 1.5	1.9 ± 1.0	2.3 ± 1.0
αλλομοσχεύματα	5.3 ± 1.2	1-3	1.2 ± 1.0	1.7 ± 1.1	2.1 ± 1.2
Ξενομοσχεύματα	6.6 ± 0.9	1-3	2.4 ± 1.9	2.3 ± 1.8	1.2 ± 0.6
αλλοπλαστικά	>4	1-3	0.6 ± 0.9	0.4 ± 0.6	2.9 ± 1.4
μεμβράνες	5.1 ± 2.5	1-3	2.6 ± 1.6	1.7 ± 1.3	κ.α.
βιολογικοί παράγοντες	4.8 ± 2.4	1-3	1.3 ± 1.5	0.6 ± 1.0	κ.α.
συνδυασμοί	5.9 ± 1.4	1-3	1.9 ± 1.6	2.0 ± 1.5	1.9 ± 1.2

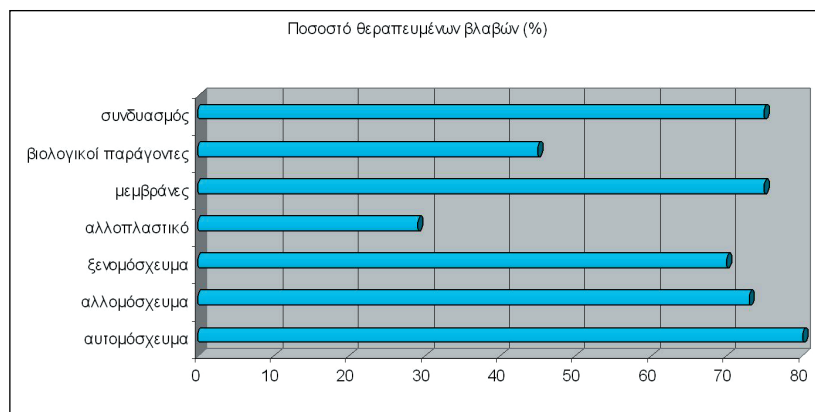
Συγκεντρωτικός πίνακας που παρουσιάζει αθροιστικά και ανά κατηγορία βιοϋλικού τα δεδομένα των ιστολογικών μελετών που αναλύθηκαν στην ανασκόπηση, δηλαδή το βάθος οστικού θυλάκου των περιοδοντικών βλαβών σε χιλιοστά (ΒΟΘ), τον αριθμό των οστικών τοιχωμάτων των περιοδοντικών βλαβών (ΑΟΤ), την παραγωγή νέας οστεΐνης (ΝΟΣ), νέου οστίτη ιστού (ΝΟΙ), και την επιθηλιακή πρόσφυση (ΕΠ) υπολογιζόμενα σε χιλιοστά ως απόσταση καλυμμένη από το νεοσχηματισθέντα ιστό κατά μήκος της επιφάνειας της ρίζας του δοντιού που εμπλέκεται στην περιοδοντική βλάβη.
(κ.α. = καμία αναφορά)

τες καταγράφηκε παρουσία μόνο μακράς επιθηλιακής πρόσφυσης (LJE). Στις περιπτώσεις χρήσης οστικών μοσχευμάτων, υπολειμματικά σωματίδια των μοσχευμάτων βρέθηκαν έως και 5 χρόνια μετεγχειρητικά είτε εγκλωβισμένα σε νέο οστίτη ιστό είτε σε συνδετικό ιστό. Καμία μελέτη δεν αποκάλυψε πλήρη αποκατάσταση της βλάβης. Επίσης δεν αναφέρθηκαν ασθενείς με μετεγχειρητικές ενδείξεις φλεγμονής, ή επιπλοκές. Στηριζόμενοι στις ιστολογικές μετρήσεις από έντεκα μελέτες και πενήντα εννιά περιοδοντικές βλάβες, το μέσο βάθος οστικού θυλάκου των περιοδοντικών βλαβών ήταν 5,9 χιλιοστά, η νέα οστεΐνη ήταν 1,9 χιλιοστά και ο νέος οστίτης ιστός ήταν 2,0 σε γραμμικό υπολογισμό (απόσταση καλυμμένη από το νεοσχηματισθέντα ιστό κατά μήκος της επιφάνειας του δοντιού). Στο εβδομήντα πέντε τοις εκατό των περιοδοντικών βλαβών παρατηρήθηκε μερική ή πλήρης αναγέννηση.

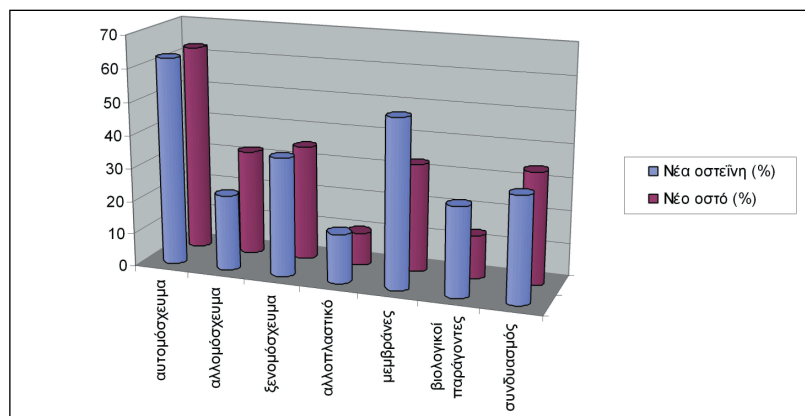
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Μελέτες που χρησιμοποιούσαν τις ίδιες μεθόδους αξιολόγησης και παρόμοιες μετρήσεις ιστολογικών απο-

τελεσμάτων προστέθηκαν και τα συγκεντρωτικά στοιχεία παρουσιάζονται σε πίνακα με στατιστικά στοιχεία (Πίν. 1). Στον συγκεντρωτικό πίνακα αυτό παρουσιάζονται τα δεδομένα των ιστολογικών μελετών αθροιστικά και ως μέση τιμή με τυπική απόκλιση, ανά κατηγορία βιοϋλικού. Πιο συγκεκριμένα καταγράφεται το βάθος οστικού θυλάκου των περιοδοντικών βλαβών σε χιλιοστά, ο αριθμός των οστικών τοιχωμάτων των περιοδοντικών βλαβών, η παραγωγή νέα οστεΐνης, νέου οστίτη ιστού και η επιθηλιακή πρόσφυση υπολογιζόμενα σε χιλιοστά ως απόσταση κατά μήκος της επιφάνειας της ρίζας του δοντιού που εμπλέκεται στην περιοδοντική βλάβη, καλυμμένη από το νεοσχηματισθέντα ιστό. Επίσης με σχεδιάγραμμα (εικ. 3) παρουσιάζεται το ποσοστό των θεραπευμένων περιοδοντικών βλαβών με ιστολογική τεκμηρίωση μερικής ή ολικής περιοδοντικής αναγέννησης ανά κατηγορία βιοϋλικού. Η περιοδοντική αναγέννηση κυμαίνεται από 29% έως 80% μεταξύ των διαφόρων βιοϋλικών. Ακόμη υπολογίστηκε ο «εκ νέου» σχηματισμός οστεΐνης και οστίτη ιστού ως ποσοστό κάλυψης κατά μήκος της εμπλεκόμενης ρίζας του δοντιού που συμμετέχει στην περιοδοντική βλάβη, ανά κατηγορία βιοϋλικού (εικ. 4). Το ποσοστό της νέας οστεΐνης κυμαίνονταν από 15% έως 63% μεταξύ των διαφόρων βιοϋλικών ενώ το ποσοστό του νέου οστού κυμαίνονταν από 10% έως 63% μεταξύ των διαφόρων βιοϋλικών.



Εικ. 3: Σχεδιάγραμμα που παρουσιάζει το ποσοστό των θεραπευμένων περιοδοντικών βλαβών με ιστολογική τεκμηρίωση μερικής ή ολικής περιοδοντικής αναγέννησης ανά κατηγορία βιοϋλικού.



Εικ. 4: Σχεδιάγραμμα που παρουσιάζει τον «εκ νέου» σχηματισμό οστεΐνης και οστίτη ιστού ως ποσοστό κάλυψης κατά μήκος της εμπλεκόμενης ρίζας του δοντιού που συμμετέχει στην περιοδοντική βλάβη, ανά κατηγορία βιοϋλικού.

Σημ.: Οι εικόνες προέρχονται από το προσωπικό αρχείο του πρώτου των συγγραφέων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν και τα διάφορα βιοϋλικά εμφανίζουν συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα παρατηρείται μεγάλη διακύμανση όσον αφορά στα ιστολογικά αποτελέσματα.

Τα αυτομόσχευματα εμφανίζουν αξιόπιστα και επαρκή ιστολογικά τεκμήρια και υπερτερούν έναντι των υπολοίπων βιοϋλικών ενώ τα αλλοπλαστικά υλικά υστερούν στην ιστολογική τεκμηρίωση όσον αφορά στην περιοδοντική αναγεννητική ικανότητα τους.

Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι το αυτογενές οστικό μόσχευμα, το αλλογενές οστικό μόσχευμα, το οστικό ξενομόσχευμα καθώς και οι μεμβράνες ιστικής αναγέννησης μπορούν να επιτύχουν περιοδοντική αναγέννηση σε ανθρώπους με μια διακύμανση όσον αφορά στα ποσοστά επιτυχίας, οι βιολογικοί παράγοντες εμφανίζουν αρκετά μειωμένα ποσοστά επιτυχίας κατώτερα των παραπάνω βιοϋλικών ενώ η χρήση των αλλοπλαστικών οστικών μοσχευμάτων δεν φαίνεται να προωθεί ουσιαστικά την ανάπλαση των περιοδικών ιστών.

Παρά τα επιστημονικά τεκμήρια μέσα

από ιστολογικές ερευνητικές εργασίες σε ασθενείς που πιστοποιούν ότι η αναγέννηση του περιοδοντίου είναι εφικτή και μπορεί να πραγματοποιηθεί με χειρουργική προσέγγιση και εφαρμογή αναγεννητικών βιοϋλικών, υψηλά και προβλέψιμα ποσοστά επιτυχίας περιοδοντικής ανάπλασης εξακολουθούν να είναι ένας στόχος που είναι δύσκολο να επιτευχθεί.

Η περιοδοντική αναγέννηση είναι ικανή να συμβάλει στην θεραπεία των ενδοοστικών περιοδοντικών βλαβών οδηγώντας σε βελτίωση στο κλινικό επίπεδο πρόσφυσης, σε μείωση του ανιχνεύσιμου βάθους των περιοδοντικών θυλάκων και περιορισμένη υφίζηση των ούλων όμως η πλήρης αναγέννηση της περιοδοντικής βλάβης δεν είναι πάντα δυνατή.

Η χρήση κατάλληλων χειρουργικών τεχνικών αναγέννησης και εφαρμογής δοκιμασμένων βιοϋλικών βασισμένων στην επιστημονική τεκμηρίωση αποτελεί αναγκαία προσέγγιση για την επιτυχή ανάπλαση των απολεσθέντων περιοδοντικών ιστών με απώτερο στόχο τη διατήρηση των δοντιών στο φραγμό.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει επικεντρωθεί στους αυξητικούς παράγοντες καθώς θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε επουλωτικές διαδικασίες όπως είναι και η περιοδοντική αναγέννηση και πιθανόν να αναδείξει ηγεμονικό ρόλο στη διαδικασία της περιοδοντικής ανάπλασης.

SUMMARY

Which biomaterials may promote periodontal regeneration in human angular defects? A systematic review

Dimitris Nikolidakis, Nikitas Sykaras

hellenic hospital dentistry 5: 31-40, 2012

Despite the convincing histological evidence that some regeneration may occur in humans following a regenerative surgical approach, complete and predictable regeneration is still a goal that is difficult to attain. In the last three decades, investigators have increased their efforts to seek procedures and materials to promote periodontal regeneration. Aim of the study was to analyse systematically the regenerative effect of the available biomaterials either alone or in various combinations for the treatment of periodontal angular defects as evaluated in human histological studies. A protocol covered all aspects of the systematic review methodology. The focused question related to the regenerative effect of the available biomaterials either alone or in various combinations for the treatment of periodontal angular defects as evaluated in human histological studies. Literature search was performed in Medline including hand searching. Combinations of searching terms and several criteria were applied for study identification, selection and inclusion. The primary outcome variable was periodontal regeneration after regenerative therapy obtained with the various regenerative materials as demonstrated through histologic /

histomorphometric analysis. New periodontal ligament, new cementum and new bone formation as a linear measurement in mm or as a percentage of the instrumented root length were recorded. Data were extracted based on the general characteristics, study characteristics, methodological characteristics and conclusions. The results showed that autogenous bone (AB), demineralized freeze dried bone allograft (DFDBA), natural bone mineral (NBM), guided tissue regeneration (GTR) with or without grafts, an enamel matrix derivative (EMD) alone or with grafts, P-15 and recombinant platelet derived growth factor (rh-PDGF-BB), growth and differentiation factor 5 (GDF-5) were shown to result in periodontal regeneration in humans ranging while the use of alloplastic materials did not seem to substantially promote periodontal regeneration. Within the limitations of this study the conclusion was that while AB, DFDBA, NBM, GTR, EMD, P-15, rh-PDGF-BB, GDF-5, promoted periodontal regeneration to a varying extent, alloplastic materials showed no to limited effects.

Key words: *Human studies; histological evaluation; periodontal angular defects; systematic review.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Froum SJ, Kushner L, Stahl SS: Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement, grafting and citric acid root treatment. I. Clinical and histologic observations six months postsurgery. *J Periodontol* 1983; 54: 67-76.
2. Stahl SS, Froum SJ, Kushner L: Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement, grafting and citric acid root treatment. II. Clinical and histologic observations: one year postsurgery. *J Periodontol* 1983; 54: 325-338.
3. Listgarten MA, Rosenberg MM: Histological study of repair following new attachment procedures in human periodontal lesions. *J Periodontol* 1979; 50: 333-344.
4. Zubery Y, Kozlovsky A, Tal H: Histologic assessment of a contiguous autogenous transplant in a human intrabony defect. A case report. *J Periodontol* 1993; 64: 66-71.
5. Evans RL: A clinical and histologic observation of the healing of an intrabony lesion. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1981; 1: 20-25.
6. Moskow BS, Karsh F, Stein SD: Histological assessment of autogenous bone graft. A case report and critical evaluation. *J Periodontol* 1979; 50: 291-300.
7. Hawley CE, Miller J: A histologic examination of a free osseous autograft. Case report. *J Periodontol* 1975; 46: 289-293.
8. Dragoo MR, Sullivan HC: A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol* 1973; 44: 599-613.
9. Nabers CL, Reed OM, Hamner JE: Gross and histologic evaluation of an autogenous bone graft 57 months postoperatively. *J Periodontol* 1972; 43: 702-704.
10. Ross SE, Cohen DW: The fate of a free osseous tissue autograft. A clinical and histologic case report. *Periodontics* 1968; 6: 145-151.
11. Mellonig JT: Histologic and clinical evaluation of an

- allogeneic bone matrix for the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006; 26: 561-569.
12. Froum SJ: Human histologic evaluation of HTR polymer and freeze-dried bone allograft. A case report. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 615-620.
 13. Bowers G, Felton F, Middleton C, Glynn D, Sharp S, Mellonig J, et al: Histologic 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.
 14. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, et al: Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part III. *J Periodontol* 1989; 60: 683-693.
 15. Hartman GA, Arnold RM, Mills MP, Cochran DL, Mellonig JT: Clinical and histologic evaluation of anorganic bovine bone collagen with or without a collagen barrier. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24: 127-135.
 16. Louise F, Borghetti A, Kerebel B: Histologic case reports of coralline hydroxyapatite grafts placed in human intraosseous lesions: results 6 to 36 months postimplantation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12: 474-485.
 17. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Simion M, Rasperini G, Lynch SE, Nevins M: Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18: 321-331.
 18. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M: Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with bio-oss collagen: a human histologic report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23: 9-17.
 19. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Chiantella GC, Gera I, Donos N: Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative combined with a bovine-derived xenograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23: 47-55.
 20. Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V, Talamante E, Valencia J, Dimitrijevic B: Histologic study of healing of human periodontal defects after placement of porous hydroxylapatite implants. *J Periodontol* 1987; 58: 682-688.
 21. Mellonig JT, Valderrama P, Cochran DL: Clinical and histologic evaluation of calcium-phosphate bone cement in interproximal osseous defects in humans: a report in four patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010; 30: 121-127.
 22. Stavropoulos A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Peter R, Gera I, Sculean A: Clinical and histologic evaluation of granular Beta-tricalcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects: a report on five cases. *J Periodontol* 2010; 81: 325-334.
 23. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I: Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; 25: 139-147.
 24. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, King CJ, Oringer RJ, Schenk RK, Fiorellini JP: Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20: 458-467.
 25. Stahl SS, Froum SJ, Tarnow D: Human clinical and histologic responses to the placement of HTR polymer particles in 11 intrabony lesions. *J Periodontol* 1990; 61: 269-274.
 26. Stahl SS, Froum SJ: Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol* 1987; 58: 689-695.
 27. Froum S, Stahl SS: Human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. II. 13 to 18 months. *J Periodontol* 1987; 58: 103-109.
 28. Sculean A, Donos N, Chiantella GC, Windisch P, Reich E, Brex M: GTR with bioresorbable membranes in the treatment of intrabony defects: a clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999; 19: 501-509.
 29. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, et al: Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res* 1999; 34: 310-322.
 30. Windisch P, Sculean A, Gera I: GTR with three different types of membranes in the treatment of intrabony periodontal defects: three-year results in sixty consecutive cases. *J Long Term Eff Med Implants* 1999; 9: 235-246.
 31. Windisch P, Sculean A, Klein F, Tóth V, Gera I, Reich E, et al: Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol* 2002; 73: 409-417.
 32. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J: New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 604-616.
 33. Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F, Pingitore R, Brunel G: Guided tissue regeneration employing a collagen membrane in a human periodontal bone defect: a histologic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997; 17: 282-291.
 34. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 290-296.
 35. Feingold JP, Chasens AI, Doyle J, Alfano MC: Preserved scleral allografts in periodontal defects in man. II. Histological evaluation. *J Periodontol* 1977; 48: 4-12.
 36. Stahl SS, Froum S, Tarnow D: Human histologic responses to guided tissue regenerative techniques in intrabony lesions. Case reports on 9 sites. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 191-198.
 37. Yukna RA, Mellonig JT: Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *J Periodontol* 2000; 71: 752-759.
 38. Parodi R, Liuzzo G, Patrucco P, Brunel G, Santarelli GA, Birardi V, et al: Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: 12-month clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20: 584-595.
 39. Majzoub Z, Bobbo M, Atiyeh F, Cordioli G: Two patterns of histologic healing in an intrabony defect following treatment with enamel matrix derivative: a human case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; 25: 283-294.
 40. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I: Histologic evaluation of human intrabony defects following non-surgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. *J Periodontol* 2003; 74: 153-160.
 41. Mellonig JT: Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999; 19: 8-19.
 42. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Donos N: Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20: 374-381.

43. Sculean A, Chiantella GC, Arweiler NB, Becker J, Schwarz F, Stavropoulos A: Five-year clinical and histologic results following treatment of human intrabony defects with an enamel matrix derivative combined with a natural bone mineral. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28:153-161.
44. Sculean A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Horváth A, Rosta P, Becker J, et al: Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 2008; 79: 1991-1999.
45. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL: Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28: 171-179.
46. Sculean A, Stavropoulos A, Windisch P, Keglevich T, Karring T, Gera I: Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with a bovine-derived xenograft and guided tissue regeneration. *Clin Oral Invest* 2004; 8:70-74.
47. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE: Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* 2003; 74: 1282-1292.
48. Yukna R, Salinas TJ, Carr RF: Periodontal regeneration following use of ABM/P-1 5: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22:146-155.
49. Paolantonio M, Scarano A, Di Placido G, Tumini V, D'Archivio D, Piattelli A: Periodontal healing in humans using anorganic bovine bone and bovine peritoneum-derived collagen membrane: a clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 200; 21:505-515.
50. Moskow BS, Lubarr A: Histological assessment of human periodontal defect after durapatite ceramic implant. Report of a case. *J Periodontol* 1983; 54: 455-462.
51. Camelo M, Nevins ML, Lynch SE, Schenk RK, Simion M, Nevins M: Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21: 109-119.
52. Mellonig JT: Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20: 19-29.
53. Bowers GM, Granet M, Stevens M, Emerson J, Corio R, Mellonig J, et al: Histologic evaluation of new attachment in humans. A preliminary report. *J Periodontol* 1985; 56: 381-396.
54. Stahl SS, Froum S: Histologic healing responses in human vertical lesions following the use of osseous allografts and barrier membranes. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 149-152.
55. Baldock WT, Hutchens LH Jr, McFall WT Jr, Simpson DM: An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. *J Periodontol* 1985; 56: 1-7.
56. Bosshardt DD, Sculean A, Windisch P, Pjetursson BE, Lang NP: Effects of enamel matrix proteins on tissue formation along the roots of human teeth. *J Periodontol Res* 2005; 40:158-167.
57. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, et al: Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II. *J Periodontol* 1989; 60: 675-682.
58. Bowers GM, Vargo JW, Levy B, Emerson JR, Bergquist JJ: Histologic observations following the placement of tricalcium phosphate implants in human intrabony defects. *J Periodontol* 1986; 57: 286-287.
59. Busschop J, De Boever J: Clinical and histological characteristics of lyophilized allogenic dura mater in periodontal bony defects in humans. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 399-411.
60. 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.
61. Froum SJ, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS: Human clinical and histologic responses to Durapatite implants in intraosseous lesions. Case reports. *J Periodontol* 1982; 53: 719-725.
62. Galgut PN, Waite IM, Tinkler SM: Histological investigation of the tissue response to hydroxyapatite used as an implant material in periodontal treatment. *Clin Mater* 1990; 6: 105-121.
63. Ganeles J, Listgarten MA, Evian CI: Ultrastructure of durapatite-periodontal tissue interface in human intrabony defects. *J Periodontol* 1986; 57: 133-140.
64. Guillemin MR, Mellonig JT, Brunsvold MA: Healing in periodontal defects treated by decalcified freeze-dried bone allografts in combination with ePTFE membranes (I). Clinical and scanning electron microscope analysis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 528-536.
65. Heijl L: Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 693-696.
66. Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ: The induction of new bone and cementum formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol* 1978; 49: 495-512.
67. Issahakian S, Ouhayoun JP: Clinical and histological evaluation of a new filling material: natural coral. *J Parodontol* 1989; 8: 251-259.
68. Kenney EB, Lekovic V, Sa Ferreira JC, Han T, Dimitrijevic B, Carranza FA Jr: Bone formation within porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. *J Periodontol* 1986; 57: 76-83.
69. Mattout P, Katchburian E, Fourel J: Histological observations on the healing of a periodontal defect five years after an autogenous bone graft. *J Nihon Univ Sch Dent* 1988; 30: 145-151.
70. Reynolds MA, Bowers GM: Fate of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony defects. *J Periodontol* 1996; 67: 150-157.
71. Rühling A, Plagmann, H-Chr: Hydroxylapatit versus Bioglas in parodontalen Knochentaschen. Klinisch-röntgenologische versus histologische Befunde. *Parodontologie* 2001; 12: 261-271.
72. Saffar JL, Colombier ML, Detienville R: Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histological observations in humans. *J Periodontol* 1990; 61: 209-216.
73. Sapkos SW: The use of Periograf in periodontal defects. Histologic findings. *J Periodontol* 1986; 57: 7-13.
74. Sculean A, Berakdar M, Pahl S, Windisch P, Brex M, Reich E, et al: Patterns of cytokeratin expression in monkey and human periodontium following regenerative and conventional periodontal surgery. *J Periodontol Res* 200; 1 36: 260-268.
75. Sculean A, Berakdar M, Windisch P, Remberger K, Donos N, Brex M: Immunohistochemical investigation on the pattern of vimentin expression in regenerated and intact monkey and human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 2003; 48: 77-86.
76. Sculean A, Junker R, Donos N, Windisch P, Brex M, Dünker

- N: Immunohistochemical evaluation of matrix molecules associated with wound healing following treatment with an enamel matrix protein derivative in humans. *Clin Oral Investig* 2003; 7: 167-174.
77. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Fabi B, Lundgren E, Lyngstadaas PS: Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. *Clin Oral Investig* 2002; 6:183-1877.
78. Stahl SS, Froum S: Histological evaluation of human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. I. Three to eight months. *J Periodontol* 1986; 57: 211-217.
79. Stahl SS, Froum S: Human intrabony lesion responses to debridement, porous hydroxyapatite implants and teflon barrier membranes. 7 histologic case reports. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 605-610.
80. Wachtel HC, Bernimoulin JP, Lekovic VM: Treatment of periodontal infrabony defects with alloplastic implantation materials. *Parodontol* 1990; 1: 69-84.

Διεύθυνση για επικοινωνία:

Δημήτρης Νικολιδάκης, DDS, MSc, PhD
Βιάννου 1, Τ.Κ. 71201, Ηράκλειο
Τηλ.: 2810288611
e-mail: d.nikolidakis@gmail.com