



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΟΔΩΡΑ Σ. ΤΟΥΝΤΑ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ, DDS

«ΟΔΟΝΤΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
ΤΗΣ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑΣ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2018



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS MEDICAL SCHOOL

*POST-GRADUATE PROGRAM
«METABOLIC BONE DISEASES»*

LABORATORY FOR THE RESEARCH OF MUSCULOSKELETAL DISEASES «TH.
GAROFALIDES»
DIRECTOR: PROFESSOR ISMINI DONTA

MASTER THESIS

DENTAL IMPLANTS IN PATIENTS WITH ORAL AUTOIMMUNE DISEASES

By:
THEODORA S. TOUNTA
DENTIST, DDS

Athens, November 2018

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Επώνυμο:	Τούντα
Όνομα:	Θεοδώρα
Όνομα πατέρα:	Σταύρος
Όνομα μητέρας:	Στέλλα
Ημερομηνία γέννησης:	7/6/1990
Τηλέφωνο:	6976398255
Διεύθυνση:	Αθ. Διάκου 4, Ν. Ερυθραία, Αθήνα
Email:	theodoratounta@gmail.com

Σπουδές

Σεπτέμβριος 2016-Οκτώβριος 2018: Μεταπτυχιακό δίπλωμα Μεταβολικά νοσήματα των οστών, Ιατρική Σχολή Αθηνών.

Σεπτέμβριος 2008-Ιανουάριος 2014 : Οδοντιατρική σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (πρώτη σε σειρά εισαγωγής) Βαθμός Πτυχίου 7,99.

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά: Άριστη Γνώση (Cambridge English: Proficiency (CPE))

Γαλλικά: Καλή Γνώση (DELF A1,A2,A3,A4)

Γνώσεις Η/Υ

Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint, Access), Microsoft Windows, Internet

Εργασίες δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά

1. Theodora S Tounta. Diagnosis of osteoporosis in dental patients. JFSF 2017;2(2):21-7.
-

Συμμετοχές σε μετεκπαιδευτικά προγράμματα

Μάιος-Ιούλιος 2015 : Παρακολούθηση μετεκπαιδευτικού προγράμματος στην Ενδοδοντία (Πρόγραμμα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών)

Φεβρουάριος 2016: Ιατρογενή συμβάματα κατά την άσκηση της ενδοδοντίας

Ιούνιος 2015: Ενδοδοντική θεραπεία σε παιδιά και εφήβους

Μάιος 2015: Δόντια ή εμφυτεύματα

Οκτώβριος 2012: Σύγκλιση στην οδοντιατρική

Φεβρουάριος 2011: Από την περιοδοντίδα στην περιεμφυτευματίτιδα

Μάιος 2008: Στοματολογία- Εξελίξεις και προοπτικές

Υποτροφίες

1. ΙΚΥ 2008-2009 για τη διάκριση στις σπουδές και το ήθος κατά το ακαδημαϊκό έτος 2007-2008 (έτος εισαγωγής)

2. ΙΚΥ 2009-2010 για τη διάκριση στις σπουδές και το ήθος κατά το ακαδημαϊκό έτος 2008-2009

Συμμετοχές σε συλλόγους, εταιρείες

Μέλος του Οδοντιατρικού Συλλόγου Αττικής (Ιούνιος 2014-σήμερα)

Επαγγελματική εμπειρία

Απρίλιος 2015- σήμερα : Ιδιωτικό οδοντιατρείο

Ιανουάριος 2014- Απρίλιος 2015 : εργασία σε ιδιωτικό οδοντιατρείο

Οκτώβριος 2011- Δεκέμβριος 2011: συμμετοχή στο πρόγραμμα «Πρακτική Άσκηση Φοιτητών σε Οδοντιατρεία»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Γιώργο Λυρίτη, Ομότιμο Καθηγητή Ορθοπαιδικής και υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, για την επισταμένη επίβλεψη της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και την υπομονή του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ισμήνη Δοντά, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος. Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Γιώργο Λάμπρου, για τη συνεχή υποστήριξη και ουσιαστική καθοδήγησή του συνολικά. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος για τη συνολική προσφορά τους στην εκπαίδευσή μου, όπως και την κ. Ελένη Φελούκα, για την άψογη συνεργασία της, την ευγένεια και τη θετική της ενέργεια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας περιλαμβάνει ποικιλία νοσημάτων, όπως ο ομαλός λειχήνας, η πέμφιγα, το καλόηθες και το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, η πομφολυγώδης επιδερμόλυση, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και το σύνδρομο *Sjögren*, που προκαλούν επώδυνες διαβρώσεις, φυσαλίδες και πομφόλυγες μεταξύ άλλων και στη στοματική κοιλότητα. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει τη στοματική υγιεινή και οδηγεί συχνά στην απώλεια δοντιών. Τα οδοντικά εμφυτεύματα μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Η οστεοενσωμάτωση είναι απαραίτητη για την επιτυχία των εμφυτευμάτων και είναι εφικτή για τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας. Ωστόσο, ο κλινικός οδοντίατρος πρέπει να λάβει υπόψη την πιθανή επίδραση των αυτοάνοσων νοσημάτων της στοματικής κοιλότητας στην επιτυχία των εμφυτευμάτων, εξαιτίας της άμεσης επίδρασης της νόσου στους περιεμφυτευματικούς ιστούς, της φαρμακευτικής θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση της νόσου, όπως και τη δυνατότητα εφαρμογής αναγεννητικών τεχνικών του περιοδοντίου με επιτυχία, που συχνά είναι απαραίτητο να προηγηθούν της τοποθέτησης ενός εμφυτεύματος. Βέβαια, βασικός παράγοντας αποτελεί η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου.

Λέξεις κλειδιά: εμφύτευμα, αυτοανοσία, περιεμφυτευματίτιδα, κορτοκοστεροειδή, ομαλός λειχήνας

ABSTRACT

Oral mucosal autoimmune diseases include a variety of disorders, like oral lichen planus, pemphigus vulgaris, mucous membrane and bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, systemic lupus erythematosus and *Sjögren* syndrome and can cause painful erosions, blisters and ulceration at the oral epithelium. This complicates dental hygiene and can lead to tooth loss. When natural teeth are missing, dental implants can improve quality of life for these patients. Osseointegration is necessary for dental implant success and is possible for patients with oral mucosal autoimmune diseases. However, the clinical dentist must consider the possible impact of oral autoimmune diseases on the oral epithelium that might affect the implant success, caused by the disease itself, as well as the difficulty of everyday oral hygiene, which could lead to bone absorption around the implant. Moreover, medication consumed by these patients, like corticosteroids, immunosuppressants and non-steroidal anti-inflammatory drugs could provoke osseointegration, as it affects the bone quality and the patient's general health. Finally, periodontal regenerative procedures can be challenging at these patients.

Key words: dental implant, autoimmunity, periimplantitis, corticosteroids, oral lichen planus

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	iii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	v
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	vi
ABSTRACT	vii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	x
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	xi
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	xii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ.....	3
1.1. Ομαλός Λειχήνας	3
1.2. Πέμφιγα	4
1.3. Καλόηθες Πεμφιγοειδές των Βλεννογόνων	5
1.4. Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές	6
1.5. Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση	7
1.6. Σύνδρομο <i>Sjögren</i>	8
1.7. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΡΡΟΗ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ.....	15
3.1. Ομαλός Λειχήνας	15
3.2. Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές και Καλόηθες Πεμφιγοειδές των Βλεννογόνων	16
3.3. Πέμφιγα	17
3.4. Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση	18
3.5. Σύνδρομο <i>Sjögren</i>	18
3.6. Ερυθηματώδης Λύκος	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΩΣ ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ	20
4.1. Κορτικοστεροειδή	20
4.2. Ανοσοκατασταλτικά	24
4.3. Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ: ΕΠΗΡΡΕΑΖΕΙ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ;	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ	40
7.1. Ομαλός Λειχήνας	40
7.2. Πέμφιγα	47
7.3. Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση	49
7.4. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	54
7.5. Σύνδρομο <i>Sjögren</i>	56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	64

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Λευκές βλάβες στην παρειά που σχηματίζουν δίκτυο σε ασθενή με ομαλό λειχήνα (τροποποιημένο από <i>Schifter et al. (2010) (2)</i>).	4
Εικόνα 2 Εξελκώσεις στη μαλακή υπερώα σε ασθενή με πέμφιγα (τροποποιημένο από <i>Schifter et al. (2010) (2)</i>).	5
Εικόνα 3. Διαβρώσεις και εξελκώσεις σε καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων (τροποποιημένο από <i>Schmidt and Zillikens (2013) (8)</i>).	6
Εικόνα 4. Εικόνα αποφλοιωτικής ουλίτιδας σε ασθενή με πομφολυγώδη επιδερμόλυση (τροποποιημένο από <i>Kudva & Jain (2016) (14)</i>).	7
Εικόνα 5 Διαβρώσεις στη σκληρή υπερώα σε ασθενή με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (τροποποιημένο από <i>Chiewchengchol et al. (2015) (19)</i>).	9
Εικόνα 6. Τρόπος σύνδεσης των δοντιών και των εμφυτευμάτων με το οστό (τροποποιημένη από http://dentalimplants.uchc.edu/about/surgery_osseointegration.html (9/9/2018)) (20)).	11
Εικόνα 7. Α) Αποτυχημένα οδοντικά εμφυτεύματα που απαιτούν αφαίρεση σε ασθενή με ενεργό ομαλό λειχήνα, Β) επανατοποθέτηση εμφυτευμάτων μετά την φαρμακευτική θεραπεία και την αποδρομή των συμπτωμάτων (τροποποιημένη από <i>Aboushelib και Elsafi (2017) (140)</i>).	41
Εικόνα 8. Ασθενής με ομαλό λειχήνα και εμφυτεύματα που θα στηρίξουν ολική οδοντοστοιχία (τροποποιημένο από <i>López-Jornet et al. (2014) (139)</i>).	43
Εικόνα 9. Α) Ατροφικός ομαλός λειχήνας, Β) Ακτινογραφία του εμφυτεύματος που φαίνεται στην εικόνα Α (τροποποιημένο από <i>Reichart (2006) (141)</i>).	44
Εικόνα 10. Εκδηλώσεις του ομαλού λειχήνα στους περιεμφυτευματικούς ιστούς. Imp: εμφύτευμα (τροποποιημένο από <i>Czerninski et al. (2013) (137)</i>).	45
Εικόνα 11. Επιθηλιακές βλάβες εξαιτίας του ομαλού λειχήνα στους περιεμφυτευματικούς ιστούς. Imp.: εμφύτευμα (τροποποιημένο από <i>Czerninski et al (2013) (137)</i>).	46
Εικόνα 12. πανοραμική ακτινογραφία ασθενούς με πέμφιγα στον οποίο θα τοποθετηθεί επιεμφυτευματική ολική οδοντοστοιχία (τροποποιημένο από <i>Altin et al (2013) (150)</i>).	49
Εικόνα 13. Εμφυτεύματα σε ασθενή με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (τροποποιημένη από <i>Ergun et al. (2010) (166)</i>).	55
Εικόνα 14. Επιτυχή οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενή με σύνδρομο <i>Sjögren</i> 13 χρόνια μετά την τοποθέτησή τους (τροποποιημένο από <i>Binon (2005) (173)</i>).	58
Εικόνα 15. χειρουργική τοποθέτηση δύο εμφυτευμάτων σε ασθενή με σύνδρομο <i>Sjögren</i> (τροποποιημένο από <i>de Mendonça Invernici et al. (2014) (175)</i>).	60
Εικόνα 16. επιτυχή οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενή με σύνδρομο <i>Sjögren</i> (τροποποιημένο από <i>de Mendonça Invernici et al. (2014) (175)</i>).	60

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. φαρμακευτική θεραπεία ομαλού λειχήνα (τροποποιημένο από <i>Manousaridis et al</i> (2013) (59)).	24
Πίνακας 2. φαρμακευτική θεραπεία πέμφιγας (τροποποιημένο από <i>Tsuruta et al.</i> (2012) (60)).	25
Πίνακας 3. φαρμακευτική θεραπεία πομφολυγώδους επιδερμόλυσης (τροποποιημένο από <i>Kim και Kim</i> (2013) (12)).	30
Πίνακας 4. Συσχέτιση οδοντικών εμφυτευμάτων με την ύπαρξη ομαλού λειχήνα.	47
Πίνακας 5. Συσχέτιση οδοντικών εμφυτευμάτων με την πομφολυγώδη επιδερμόλυση... ..	54
Πίνακας 6. Συσχέτιση οδοντικών εμφυτευμάτων με την ύπαρξη συνδρόμου <i>Sjögren</i>	63

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας είναι δυνατό να προκαλέσουν ιδιαίτερο κίνδυνο για την υγεία των ασθενών που πάσχουν από αυτά και ταυτόχρονα δημιουργούν πολλά προβλήματα στην καθημερινότητα των ασθενών. Μεταξύ άλλων, η απώλεια δοντιών θα οδηγήσει αυτούς τους ασθενείς στην αναζήτηση βοήθειας από τον γενικό οδοντίατρο. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει συγκεκριμένη απάντηση στην αντιμετώπιση της απώλειας της οδοντοφυΐας των ασθενών αυτών, ίσως εξαιτίας της σπανιότητας ορισμένων από αυτά τα νοσήματα. Αποτέλεσμα είναι ο οδοντίατρος να έρχεται σε δίλλημα και να αμφιβάλλει για την αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης που προσέφερε. Το συγκεκριμένο θέμα της διπλωματικής μου εργασίας επιλέχθηκε προκειμένου να γίνει περισσότερο κατανοητός ο τρόπος που είναι δυνατό να επηρεαστεί η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων από τα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος και να συντελέσει στην επίλυση του διλήματος εμφύτευμα ή όχι εμφύτευμα. Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλη την επιστημονική ομάδα του Μεταπτυχιακού προγράμματος Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ανοίξω περαιτέρω τους ορίζοντες μου κατά τη διάρκεια των σπουδών, αλλά και κατά την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας περιγράφει μια ομάδα αυτοάνοσων νόσων που χαρακτηρίζονται κυρίως από βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο, όπως διαβρώσεις, εξελκώσεις, φυσαλίδες και πομφόλυγες. Οι βλάβες αυτές είναι ιδιαίτερα επώδυνες, είναι δυνατό να προκληθούν μετά από ελάχιστη πίεση στο βλεννογόνο και καθιστούν δραστηριότητες όπως η ομιλία, η μάσηση και η στοματική υγιεινή δύσκολες. Συχνά, οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος αποφεύγουν να βουρτσίσουν τα δόντια τους ή το βούρτσισμα γίνεται πολύ επιφανειακά και μη αποτελεσματικά, προκειμένου να αποφύγουν να ερεθίσουν τον πληγωμένο βλεννογόνο ή να προκαλέσουν καινούριες βλάβες με την τριβή από την οδοντόβουρτσα. Για τον ίδιο λόγο, συχνά αποφεύγουν την επίσκεψη στον οδοντίατρο, αφού φοβούνται πως οι χειρισμοί θα προκαλέσουν τραυματισμό στο βλεννογόνο. Αποτέλεσμα είναι συχνά οι ασθενείς αυτοί να χάνουν τα δόντια τους, είτε από τερηδόνα, είτε από περιοδοντική νόσο. Η αποκατάσταση της μάσησης από την απώλεια των δοντιών παλαιότερα γινόταν μόνο με κινητές μερικές και ολικές οδοντοστοιχίες. Όμως, η χρήση τους είναι προβληματική και πολλές φορές απαγορευτική στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος, καθώς η συνεχής τριβή από τις κινητές οδοντοστοιχίες προκαλεί διαρκώς τραυματισμούς και η χρήση είναι ιδιαίτερα επώδυνη.

Στη σημερινή κλινική πράξη, η αποκατάσταση της σύγκλεισης γίνεται συχνά με οδοντικά οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα. Τα εμφυτεύματα μπορούν να στηρίξουν ακίνητες προσθετικές εργασίες ή κινητές οδοντοστοιχίες, οι οποίες όμως πλεονεκτούν των απλών, διότι είναι ιδιαίτερα σταθερές. Τα εμφυτεύματα ανακαλύφθηκαν το 1952 από τον *Branemark* και αποτελούν θεωρητικά ιδανική λύση για τους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος που έχουν απωλέσει δόντια, αφού αποφεύγεται το κινητό στοιχείο.

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας ήταν να μελετηθεί η δυνατότητα επιτυχούς αποκατάστασης ελλειπόντων δοντιών με εμφυτεύματα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας, καθώς τα νοσήματα αυτά είναι δυνατό να επηρεάσουν την οστεοενσωμάτωση. Αρχικά, στο 1^ο κεφάλαιο, θα γίνει σύντομη περιγραφή των αυτοάνοσων νοσημάτων του στόματος. Η παρούσα εργασία, θα επικεντρωθεί στον ομαλό λειχήνα, την πέμφιγα, το καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, την

πομφολυγώδη επιδερμόλυση, το σύνδρομο Sjögren και το συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Στη συνέχεια, στο 2^ο κεφάλαιο θα περιγραφεί ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει το φυσιολογικό, υγιές επιθήλιο στην επίτευξη της οστεοενσωμάτωσης. Στο 3^ο κεφάλαιο, θα γίνει περιγραφή των βιολογικών αλλαγών που προκαλούν τα αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας στο επιθήλιο και γενικά στους περιοδοντικούς και περιεμφυτευματικούς ιστούς και θα γίνει προσπάθεια προσέγγισης της επιρροής των αλλαγών αυτών στα οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα. Στο 4^ο κεφάλαιο, θα αναλυθεί ο τρόπος που επηρεάζει την τοποθέτηση εμφυτευμάτων η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούν οι ασθενείς αυτοί για να ελέγχουν το αυτοάνοσο νόσημα. Στη συνέχεια, στο 5^ο και 6^ο κεφάλαιο θα προσεγγιστεί η δυνατότητα εφαρμογής αναγεννητικών τεχνικών του περιοδοντίου στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα στόματος, που είναι συχνά απαραίτητη για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων και η συσχέτιση των αυτοάνοσων με την περιοδοντική και περιεμφυτευματική νόσο, που διακυβεύει την επιβίωση εμφυτευμάτων που έχουν ήδη οστεοενσωματωθεί. Τέλος, στο 7^ο κεφάλαιο γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ερευνητική τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από καθένα από τα νοσήματα ξεχωριστά.

Δυσκολία της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η περιορισμένη βιβλιογραφία που βρέθηκε σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας. Χαρακτηριστικά, αναφέρεται πως δεν βρέθηκε καμία μελέτη που να αφορά στην τοποθέτηση εμφυτεύματος σε ασθενή με πεμφιγοειδές, ενώ οι περισσότερες έρευνες που αφορούν στα υπόλοιπα νοσήματα αποτελούν κυρίως case reports. Στόχος της εργασίας αυτής ήταν η προσέγγιση του επηρεασμού από τα αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας, όλων των παραγόντων που συμμετέχουν στην οστεοενσωμάτωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του ανοσολογικού συστήματος είναι η ικανότητά του να διακρίνει το «ίδιον» από το «μη ίδιον», δηλαδή το ξένο και φυσιολογικά να μην αντιδρά έναντι των αυτοαντιγόνων (αντιγόνα του οργανισμού). Αυτή η απουσία ενεργοποίησης της αυτοαντιδραστικότητας καλείται ανοσιακή ανοχή. Η κατάρρευση της ανοσιακής ανοχής καλείται αυτοανοσία. Υπάρχουν περισσότερα από 80 αυτοάνοσα νοσήματα από τα οποία υποφέρει το 5-6% του πληθυσμού. Τα αυτοάνοσα νοσήματα χωρίζονται σε οργανοειδικά όταν προσβάλλεται ένα όργανο και συστηματικά όταν προσβάλλονται πολλά συστήματα (1). Τα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος αποτελούν έναν αριθμό νοσημάτων πρωταρχικώς αυτοάνοσης αρχής όπως είναι ο ομαλός λειχήνας, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, το καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, η πέμφιγα, το πολλαπλό ερύθημα, η πομφολυγώδης επιδερμόλυση, ο ερυθρηματώδης λύκος και το σύνδρομο Sjögren. Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από συχνή εμπλοκή του στοματικού βλεννογόνου, ενώ σε πολλές περιπτώσεις έχουν και εξωστοματικές εκδηλώσεις, κυρίως από το δέρμα, τα μάτια, το ρινικό και φαρυγγικό βλεννογόνο, όπως και τα γεννητικά όργανα. Πολλές φορές οι στοματικές εκδηλώσεις είναι οι πρώτες μετά την εμφάνιση του νοσήματος, για αυτό το λόγο είναι ιδιαίτερα σημαντική η συμβολή των κλινικών οδοντιάτρων στην αναγνώριση αυτών των σημείων για τη διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων του στόματος (2). Στη συνέχεια ακολουθεί σύντομη περιγραφή καθενός από τα νοσήματα αυτά.

1.1. Ομαλός Λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας είναι χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα που είναι δυνατό να επηρεάσει το στοματικό βλεννογόνο, το δέρμα, τα γεννητικά όργανα, το κρανίο και τα νύχια (**Εικόνα 1**). Κυρίως εμφανίζεται στη μέση ηλικία και πιο συχνά σε γυναίκες παρά σε άνδρες. Η συχνότητα εμφάνισης του ομαλού λειχήνα κυμαίνεται από 0.5-2.6%. Κλινικά, ο ομαλός λειχήνας εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς παρουσιάζουν λευκές γραμμές στο βλεννογόνο, λευκές βλατίδες, ερύθημα, διάβρωση ή φυσαλίδες. Στο στόμα, τα σημεία που προσβάλλονται συχνότερα είναι οι παρειές, τα ούλα και η γλώσσα. Υπάρχουν 6 τύποι ομαλού λειχήνα, που είναι ο δικτυωτός, ο βλατιδώδης, ο διαβρωτικός, ο ατροφικός, ο πλακώδης και ο πομφολυγώδης. Συχνά, οι ασθενείς με ομαλό λειχήνα παρουσιάζουν πόνο και καυσalgία στο στόμα, ιδιαίτερα στον ατροφικό, διαβρωτικό και πομφολυγώδη τύπο, που δυσχεραίνει τη στοματική υγιεινή (3).



Εικόνα 1. Λευκές βλάβες στην παρειά που σχηματίζουν δίκτυο σε ασθενή με ομαλό λειχήνα (τροποποιημένο από *Schifter et al. (2010) (2)*).

1.2. Πέμφιγα

Η πέμφιγα περιγράφει ένα σύνολο χρόνιων πομφολυγωδών νοσημάτων του επιθηλίου, όπου παράγονται IgG αυτοαντισώματα εναντίον των δεσμοσωμάτων, που συνδέουν τα κερατινοκύτταρα μεταξύ τους, εξασφαλίζοντας σταθερότητα στο επιθήλιο, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ακανθόλυση (4) (**Εικόνα 2**). Η πέμφιγα επηρεάζει το δέρμα και το βλεννογόνο και εμφανίζεται με συχνότητα 0.1-0.5 σε 100000 άτομα κάθε χρόνο. Αποτελεί νόσημα που συνήθως διαρκεί πολλά χρόνια και αν παραμείνει χωρίς θεραπεία είναι δυνητικά θανατηφόρο. Στην αρχή της νόσου συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν μόνο στοματικές εκδηλώσεις. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται ενδοεπιθηλιακές φυσαλίδες που μεγαλώνουν και σχηματίζουν πομφόλυγες και γρήγορα ρήγνυνται και σχηματίζουν επώδυνες διαβρώσεις (2). Χαρακτηριστική είναι η δημιουργία φυσαλίδων με την εφαρμογή ελάχιστης δύναμης ή τριβής σε φαινομενικά υγιή βλεννογόνο, που αναφέρεται ως σημείο Nikolsky (5).

Για αυτό το λόγο, είναι ιδιαίτερα δύσκολη η στοματική υγιεινή στους ασθενείς αυτούς, καθώς ο ασθενής είτε πονάει, είτε φοβάται πως με την οδοντόβουρτσα θα προκαλέσει καινούριες πομφόλυγες. Επίσης, είναι σχεδόν απαγορευτική η τοποθέτηση κινητών οδοντοστοιχιών, καθώς η συνεχής τριβή του βλεννογόνου από το ξένο σώμα θα δημιουργεί συνεχώς νέες επώδυνες βλάβες.



Εικόνα 2 Εξελκώσεις στη μαλακή υπερώα σε ασθενή με πέμφιγα (τροποποιημένο από Schiffer et al. (2010) (2)).

1.3. Καλόηθες Πεμφιγοειδές των Βλεννογόνων

Το καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων είναι χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κυρίως το στοματικό βλεννογόνο, σε ποσοστό 85%, τα μάτια και ορισμένες φορές το δέρμα. Επίσης, μπορεί να προσβληθούν ο βλεννογόνος της μύτης, το φάρυγγα, του οισοφάγου, του λάρυγγα και τα γεννητικά όργανα. Χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία υποεπιθηλιακών φυσαλίδων, που σπάνε και καταλείπουν διαβρώσεις και αργότερα όταν επουλωθούν, ουλές (6). Η συχνότητα εμφάνισης έχει βρεθεί 1.3-2 ανά 1000000 το χρόνο στη Γαλλία και τη Γερμανία,

αντιστοίχως (7). Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι περίπου τα 60-65 έτη και η εμφάνιση της ασθένειας είναι συχνότερη σε γυναίκες (8).

1.4. Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εμφανίζεται συνήθως σε μεγαλύτερες ηλικίες, συχνότερα κοντά στα 75-80 έτη (**Εικόνα 3**). Στη Γερμανία, τη Σκωτία και τη Γαλλία αναφέρονται αντίστοιχα συχνότητα 13.4, 14 και 21.7 ανά 1000000 ατόμων το χρόνο, ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο αναφέρεται μεγαλύτερη συχνότητα και συγκεκριμένα 66 καινούριες περιπτώσεις ανά 1000000 ατόμων στο χρόνο (9-11). Η θνησιμότητα ανέρχεται στο 20-40% των ασθενών τον πρώτο χρόνο. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από μεγάλες φυσαλίδες και πομφόλυγες, με διαυγές ή αιμορραγικό υγρό και όταν σπάνε καταλείπουν επώδυνες διαβρώσεις. Ο στοματικός βλεννογόνος προσβάλλεται στο 10-20% των ασθενών (8).



Εικόνα 3. Διαβρώσεις και εξελκώσεις σε καλότητες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων (τροποποιημένο από Schmidt and Zillikens (2013) (8)).

1.5. Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση

Η πομφολυγώδης επιδερμόλυση αποτελεί χρόνια αυτοάνοση νόσο που προκαλεί υποεπιθηλιακές φυσαλίδες, εξαιτίας της παραγωγής αυτοαντισωμάτων εναντίον του κολλαγόνου (**Εικόνα 4**). Συνήθως, δημιουργούνται φυσαλίδες και διαβρώσεις στο σημείο που ενώνονται οι βλεννογόνοι με το δέρμα, αλλά και στο στοματικό βλεννογόνο. Οι βλάβες προκαλούν δυστροφικές αλλαγές, όπως βλατίδες και ατροφικές ουλές. Επίσης, είναι πιθανό να προσβληθεί ο βλεννογόνος του οισοφάγου, προκαλώντας δυσκολία στην κατάποση. Η πομφολυγώδης επιδερμόλυση είναι σπάνια νόσος, με επιπολασμό 0.2 ανά 1000000 άτομα (12). Κλινικά, μπορεί να προηγείται ένα πρόδρομο εξάνθημα που προκαλεί κνίδωση και σταδιακά μετατρέπεται σε μικρές ή μεγάλες πομφόλυγες, ημιδιαυγές ή αιμορραγικό υγρό. Συνήθως, οι πομφόλυγες συρρικνώνονται και μεταπίπτουν σε εξελκώσεις που καλύπτονται από εφελκίδες. Μετά την επούλωσή τους, παραμένουν ουλές, που είναι δυνατό να προκαλέσουν μικροστομία εάν οι βλάβες δημιουργηθούν στην συγγειλία (13).



Εικόνα 4. Εικόνα αποφλοιωτικής ουλίτιδας σε ασθενή με πομφολυγώδη επιδερμόλυση (τροποποιημένο από *Kudva & Jain* (2016) (14)).

1.6. Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο *Sjögren* αποτελεί χρόνια νόσο αυτοάνοσης αιτιολογίας, που συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 0,5-1% του γενικού πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων, κυρίως των σιελογόνων και των δακρυϊκών, με αποτέλεσμα σοβαρή ξηροστομία και ξηροφθαλμία. Επιπροσθέτως, είναι δυνατό να επηρεάζονται και όργανα όπως οι πνεύμονες, οι νεφροί και το ήπαρ. Το σύνδρομο *Sjögren* είναι δυνατό να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές, δηλαδή να σχετίζεται και με άλλες παθήσεις (15). Η ύπαρξη ξηροστομίας συνεπάγεται πολλά προβλήματα για τον ασθενή. Το σάλιο επιτρέπει τη διάλυση και κατάποση της τροφής και προστατεύει τα δόντια από την τερηδόνα και το βλεννογόνο από μολύνσεις, αφού ρυθμίζει την παρουσία των μικροοργανισμών. Η ύπαρξη ξηροστομίας, εκτός από τερηδόνα, μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη νόσων των ούλων, όπως ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα. Ο στοματικός βλεννογόνος εμφανίζεται ξηρός και κολλώδης, με επώδυνες διαβρώσεις από τους τραυματισμούς που εύκολα προκαλούνται χωρίς την προστατευτική δράση το σάλιου. Συχνά, ο βλεννογόνος εμφανίζεται και ερυθρός, με αποκολλούμενες λευκές πλάκες, εξαιτίας της μόλυνσης από *Candida albicans* (16).

1.7. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

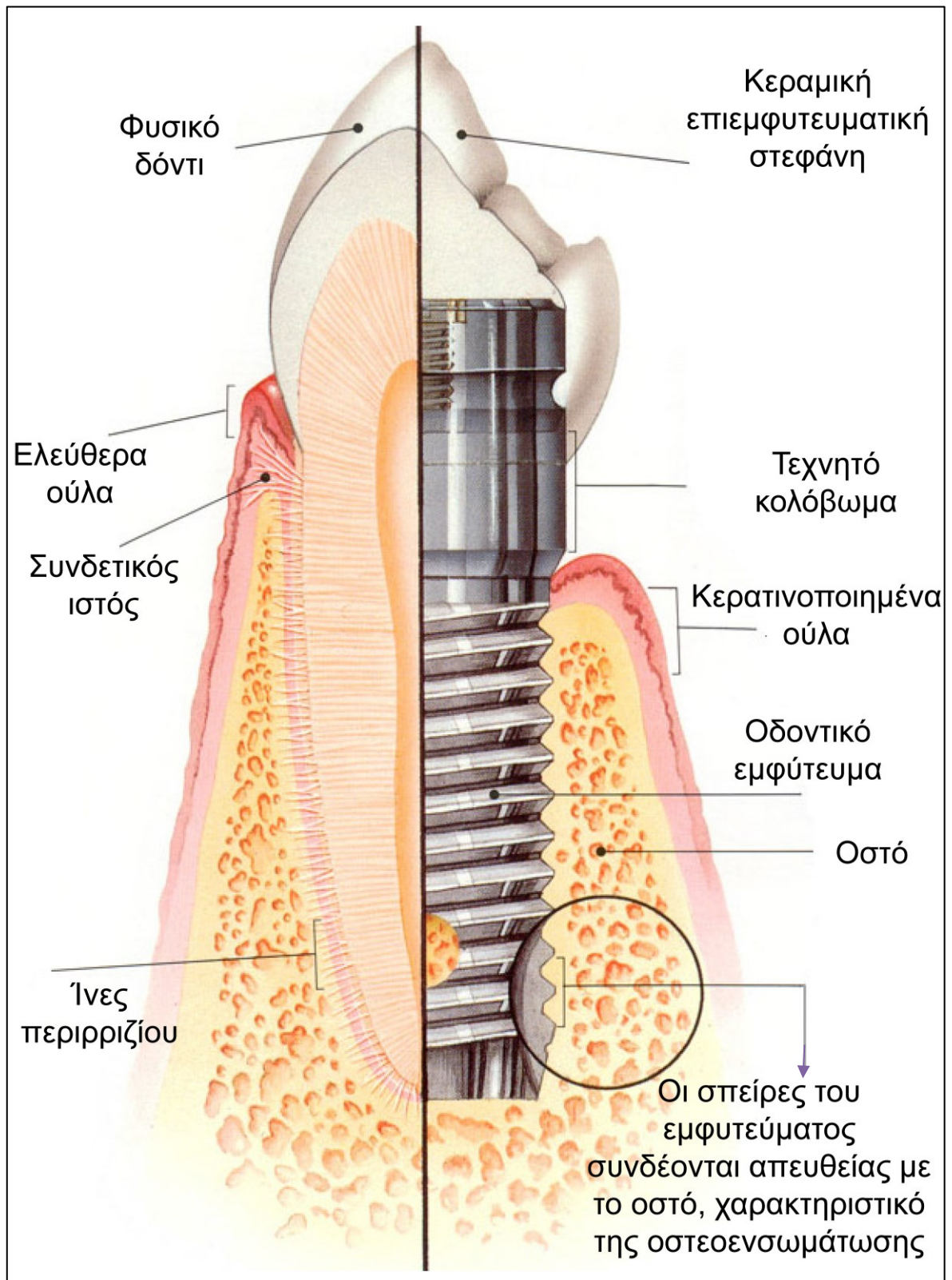
Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες, με αναλογία 10:1 και συνήθως κατά την 4^η και 5^η δεκαετία της ζωής (**Εικόνα 5**). Η συχνότητα εμφάνισης είναι 1.2-50 ανά 100000 παγκοσμίως. Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο παρουσιάζουν ποικιλία συμπτωμάτων, καθώς επηρεάζονται τα περισσότερα όργανα, όπως το δέρμα, ο βλεννογόνος, οι αρθρώσεις, οι μύες, οι πνεύμονες, οι νεφροί και το νευρικό σύστημα (17, 18). Ο στοματικός βλεννογόνος επηρεάζεται στο 40% των ασθενών. Είναι δυνατό να εμφανιστούν στο βλεννογόνο διαβρωτικές βλάβες και αποφλοιωτική ουλίτιδα, ενώ συχνά συνυπάρχει και σύνδρομο *Sjögren*. Η κροταφογναθική διάρθρωση είναι δυνατό να προσβληθεί, προκαλώντας στον ασθενή πόνο και δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος. Επίσης, συχνά παρουσιάζονται εσωτερικές φλεγμονές οδοντικής αιτιολογίας, που αποκτούν μεγάλη έκταση αν δεν διαγνωστούν έγκαιρα, καθώς δεν προκαλούν πόνο, επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα έχει περιορισμένη δυνατότητα αντίδρασης. Αποτέλεσμα είναι να δημιουργούνται σοβαρές μολύνσεις και συρίγγια στη στοματική κοιλότητα (17).



Εικόνα 5 Διαβρώσεις στη σκληρή υπερώα σε ασθενή με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (τροποποιημένο από *Chiewchengchol et al.* (2015) (19)).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ

Βασική προϋπόθεση επιτυχίας του οδοντικού εμφυτεύματος είναι η οστεοενσωμάτωση. Με τον όρο οστεοενσωμάτωση εννοούμε την άμεση δομική και λειτουργική διασύνδεση μεταξύ οστού και εμφυτεύματος, χωρίς να παρεμβάλλεται συνδετικός ιστός μεταξύ οστού και μετάλλου στο μικροσκοπικό επίπεδο. Εκτός από τη άμεση σχέση με το οστόν, υπάρχει επίσης διασύνδεση του εμφυτεύματος με το επιθήλιο και τον υποκείμενο συνδετικό ιστό που καλύπτουν την φατνιακή ακρολοφία. Κατά την οστεοενσωμάτωση παρατηρείται αναδιοργάνωση του οστού που βρίσκεται σε επαφή με το εμφύτευμα, προκειμένου να μπορεί να ανταποκριθεί στις λειτουργικές απαιτήσεις. Η αναδιοργάνωση του οστού αφορά τόσο το φλοιώδες όσο και το σπογγώδες οστό και γίνεται με οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες και εναπόθεση οστού από τους οστεοβλάστες, με στόχο την πύκνωση του οστού γύρω από το εμφύτευμα. Η δημιουργία νέου οστού γύρω από το εμφύτευμα ακολουθεί τους γενικούς κανόνες οστικής επούλωσης. Το πρώτο στάδιο είναι η απορρόφηση του νεκρωμένου τμήματος του οστού που βρίσκεται γύρω από το εμφύτευμα αμέσως μετά την τοποθέτησή του. Στη συνέχεια το οστόν θα καλύψει τον κενό χώρο μεταξύ του αρχικού φρεατίου τοποθέτησης του εμφυτεύματος και της επιφάνειάς του, που αμέσως μετά την τοποθέτηση καταλαμβάνεται από θρόμβο αίματος. Γενικά, η επούλωση που ακολουθεί την επέμβαση είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής που ακολουθεί το τραύμα που δημιουργείται (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 6. Τρόπος σύνδεσης των δοντιών και των εμφυτευμάτων με το οστό (τροποποιημένη από http://dentalimplants.uchc.edu/about/surgery_osseointegration.html (9/9/2018)) (20)).

Οι μαλακοί ιστοί που καλύπτουν την φατνιακή ακρολοφία έρχονται σε άμεση επαφή με το εμφύτευμα καθώς τα επιθηλιακά κύτταρα συνδέονται με την επιφάνεια του τιτανίου με ημιδεσμοσώματα μέσω της βασικής μεμβράνης, ενώ στον συνδετικό ιστό οι ίνες κολλαγόνου βρίσκονται σε άμεση επαφή με το εμφύτευμα (21).

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να γίνει σύντομη περιγραφή του φυσιολογικού στοματικού επιθήλιου. Ο βλεννογόνος του στόματος εμφανίζει ιδιαιτερότητες ανάλογα με τη την ανατομική θέση, γενικά όμως αποτελείται από το επιθήλιο, το χόριο και σε ορισμένες περιοχές τον υποβλεννογόνο. Το επιθήλιο είναι πολύστιβο πλακώδες και διακρίνεται σε κερατοποιημένο και μη κερατοποιημένο και χωρίζεται από το χόριο με τη βασική μεμβράνη (22).

Το στοματικό επιθήλιο, όπως όλα τα επιθήλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία του ιστού που καλύπτουν από χημικά και θερμικά ερεθίσματα, καθώς και από μικροβιακή προσβολή (23). Για την αποτελεσματική προστασία που προσφέρουν είναι απαραίτητη η απρόσκοπτη σύνδεση μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά και μεταξύ της βασικής στιβάδας του επιθήλιου με το υποκείμενο χόριο. Αυτό επιτυγχάνεται με τα δεσμοσώματα, τα οποία συνδέουν τα δίκτυα των ενδιάμεσων ινιδίων γειτονικών επιθηλιακών κυττάρων και τα ημιδεσμοσώματα, που συνδέουν το δίκτυο των ενδιάμεσων ινιδίων των κυττάρων με την εξωκυττάρια ουσία (24).

Η φλεγμονή των περιεμφυτευματικών ιστών, που ξεκινάει από το επιθήλιο και καταλήγει στην απορρόφηση του οστού γύρω από το εμφύτευμα, είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες απώλειας εμφυτεύματος (25). Όπως προαναφέρθηκε, φυσιολογικά το επιθήλιο προστατεύει τους περιοδοντικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του φατνιακού οστού, ενάντια στους μικροοργανισμούς και σε άλλα στρεσογόνα ερεθίσματα. Ο βλεννογόνος, λοιπόν, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην οστεοενσωμάτωση, διατήρηση και προστασία και του εμφυτεύματος. Με την χειρουργική τοποθέτηση του εμφυτεύματος, αυτός ο προστατευτικός φραγμός διακόπτεται. Απαραίτητη προϋπόθεση για την σωστή οστεοενσωμάτωση είναι η απρόσκοπτη επούλωση του επιθήλιου.

Πιο συγκεκριμένα, στα εμφυτεύματα δύο φάσεων, μετά την αποκάλυψη του εμφυτεύματος, η οποία πραγματοποιείται συνήθως 4-6 μήνες μετά τη χειρουργική τοποθέτηση, ξεκινάει να διαμορφώνεται επιθηλιακή σύνδεση με το εμφύτευμα και διαμόρφωση του συνδετικού ιστού, προκειμένου να αποκατασταθεί η απόφραξη που παρέχουν οι μαλακοί ιστοί, ώστε να παρέχει προστασία στην οστεοενσωμάτωση που έχει ήδη πραγματοποιηθεί. Οι ιστοί πρέπει να προσαρμοστούν γύρω από το ξένο σώμα, επιτρέποντας του να λειτουργήσει σαν φυσικό δόντι (26). Η σύνδεση του εμφυτεύματος με το επιθήλιο είναι παρόμοια με τη σύνδεση με φυσικά δόντια. Ο περιεμφυτευματικός βλεννογόνος προσφύεται σαν κολάρο γύρω από το διαβλεννογόνιο τμήμα του εμφυτεύματος και καταλήγει στο καταδύομενο επιθήλιο, σχηματίζοντας ελεύθερα ούλα και περιεμφυτευματική σχισμή, όπως συμβαίνει και με τα δόντια. Η σύνδεση πραγματοποιείται μέσω βασικής μεμβράνης με ημιδεσμοσώματα και συμβαίνει τις πρώτες εβδομάδες μετά τη τοποθέτηση στα μονοφασικά και την πρώτη εβδομάδα μετά την αποκάλυψη στα διφασικά εμφυτεύματα. Τα επιθηλιακά κύτταρα, όπως είναι φυσικό, συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσώματα. Μεταξύ του προσπεφυκτός επιθηλίου και της οστικής παρυφής παρεμβάλλεται μια ζώνη συνδετικού ιστού, η οποία διαφέρει αρκετά από την αντίστοιχη ζώνη που συνδέεται με φυσικά δόντια. Είναι πλούσιο σε ίνες κολλαγόνου τύπου I, II, III, IV, V και VII, που ξεκινούν από το περίοστεο και η πορεία τους είναι παράλληλη με το εμφύτευμα (26, 27). Αυτός ο συνδετικός ιστός διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση και πρόσφυση των μαλακών ιστών στο εμφύτευμα και την παραμονή του εμφυτεύματος στο στόμα (28, 29) και είναι φτωχότερος σε αγγεία σε σχέση με τον συνδετικό ιστό γύρω από τα δόντια, αλλά πιο πλούσιος σε ινοβλάστες (32%), εξασφαλίζοντας με αυτόν τον τρόπο εντονότερο ρυθμό μεταβολισμού και αποτελώντας την πρώτη γραμμή άμυνας του οστού (30). Οι ίνες κολλαγόνου γύρω από το εμφύτευμα είναι διατεταγμένες παράλληλα με τον επιμήκη άξονα του εμφυτεύματος, σε αντίθεση με τα δόντια, όπου είναι κάθετες και εισέρχονται στη οστέινη. Άμεση συνέπεια είναι η σύνδεση να είναι λιγότερο ανθεκτική και ενδεχομένως να συντελεί στην ταχύτερη οριζόντια φατνιακή απορρόφηση σε περίπτωση φλεγμονής των περιεμφυτευματικών ιστών (31).

Απαραίτητη για την διατήρηση υγιούς πρόσφυσης βλεννογόνου στο εμφύτευμα είναι η ύπαρξη τουλάχιστον 3mm διαβλεννογόνιου τμήματος πάνω από την παρυφή του φατνιακού οστού. Το τμήμα αυτό του βλεννογόνου αποτελεί το βιολογικό εύρος πρόσφυσης του εμφυτεύματος, συνιστά την ασπίδα προστασίας του φατνιακού

οστού (29, 32) και έχει σταθερές διαστάσεις. Αν αυτό διαταραχθεί, αποτέλεσμα θα είναι αλλαγές στους περιεμφυτευματικούς ιστούς με επακόλουθο οστική απορρόφηση, μέχρι το εύρος να είναι και πάλι 3mm.

Ωστόσο, νόσοι και φάρμακα που παρεμβαίνουν στην επουλωτική διαδικασία, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος και η φαρμακευτική θεραπεία που ακολουθούν οι ασθενείς αυτοί, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε πρώιμη αποτυχία του εμφυτεύματος, δηλαδή μη επίτευξη οστεοενσωμάτωσης και μπορεί να συμβεί στις πρώτες ημέρες, εβδομάδες ή μήνες. Αντιθέτως, όψιμη αποτυχία σε προηγουμένως οστεοενσωματωμένα εμφυτεύματα είναι αποτέλεσμα συνήθως προσβολής της επιφάνειάς τους και της περιεμφυτευματικής σχισμής από περιοπαθογόνους μικροοργανισμούς, με αποτέλεσμα τη διατάραξη του προστατευτικού φραγμού του επιθηλίου και τελικά την προσβολή του οστού που στηρίζει το εμφύτευμα. Η αποίκηση της περιοχής του εμφυτεύματος από μικροοργανισμούς είναι αποτέλεσμα αδυναμίας επίτευξης αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής και απομάκρυνσης της οδοντικής πλάκας ή λύση της συνέχειας του επιθηλίου και μόλυνση (21).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος χαρακτηρίζονται από αλλαγές τόσο στο επιθήλιο όσο και στον υποκείμενο συνδετικό ιστό. Οι αλλαγές αυτές είναι πιθανό να παρεμβαίνουν στην σύνδεση βλεννογόνου-επιφάνειας εμφυτεύματος, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη δημιουργία προστατευτικού φραγμού που θα συντελούσε στην απρόσκοπτη λειτουργία του εμφυτεύματος, καθώς θα εμπόδιζε την μόλυνση από παθογόνους μικροοργανισμούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΡΡΟΗ ΤΟΥΣ ΣΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ

3.1. Ομαλός Λειχήνας

Ο *Lindhe* (33), πρώτος πρότεινε την πιθανότητα αδυναμίας οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα, εξαιτίας της περιορισμένης δυνατότητας ή και αδυναμίας του επιθηλίου να συνδεθεί με το εμφύτευμα, σε σχέση με υγιή άτομα. Ιστολογικά, στο βλεννογόνο ασθενών με ΟΛ ανευρίσκεται ένα πυκνό υποεπιθηλικό διήθημα λεμφο-ιστιοκυττάρων και εκφύλιση των κυττάρων της βασικής στιβάδας, όπως και αλλαγές στη βασική μεμβράνη. Επίσης, βασικά στοιχεία των κερατινοκυττάρων, όπως τα δεσμοσώματα μεταβάλλονται. Όλα τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα να διαταράσσεται η σύνδεση επιθηλίου-συνδετικού ιστού και να δημιουργείται ανάμεσά τους σχισμοειδής χώρος. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του ομαλού λειχήνα είναι άγνωστος. Αυτή τη στιγμή, θεωρείται πως CD8+ T-λεμφοκύτταρα προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο των κερατινοκυττάρων (34). Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες που προσκαλούν περισσότερα λεμφοκύτταρα στην περιοχή της βλάβης, επιτείνοντας την απόπτωση των κερατινοκυττάρων. Μάλιστα, έχει βρεθεί πως τα T-λεμφοκύτταρα που προέρχονται από περιοχή του βλεννογόνου με βλάβη είναι περισσότερο κυτταροτοξικά για τα κερατινοκύτταρα σε σύγκριση με περιοχή υγιούς βλεννογόνου ατόμου που πάσχει από ομαλό λειχήνα (35). Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η τοποθέτηση εμφυτεύματος σε περιοχή όπου υπάρχει κλινικά βλάβη του βλεννογόνου είναι επισφαλής για την πρόγνωση του εμφυτεύματος, ωστόσο ενδεχομένως να είναι δυνατή η χρήση άλλου σημείου του βλεννογόνου, χωρίς ορατά σημεία βλάβης. Με την υπόθεση αυτή συμφωνούν και οι *Sugerman* και *Savage* (34), οι οποίοι υποστηρίζουν πως τα κερατινοκύτταρα παράγουν αυτό-αντιγόνα μόνο στην περιοχή της βλάβης. Επιπροσθέτως, οι συγγραφείς στην έρευνά τους παρατήρησαν ανεβασμένα επίπεδα TNF-α στον ορό ασθενών με ομαλό λειχήνα. Ωστόσο, ο TNF-α διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της περιοδοντικής νόσου (36). Ως εκ τούτου, είναι πιθανό να επιτείνεται η φλεγμονή των περιεμφυτευματικών ιστών σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα σε σύγκριση με υγιή άτομα και να οδηγεί σε ταχύτερη καταστροφή του οστού γύρω από το εμφύτευμα, με συνέπεια την απώλεια του εμφυτεύματος. Γενικά, η αναζωπύρωση του ομαλού

λειχήνα μετά από τοποθέτηση οδοντικού εμφυτεύματος θεωρείται τυχαία, αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα το εμφύτευμα να επιδρά στην επιδείνωση του ΟΛ, εξαιτίας της πρόκλησης χρόνιας φλεγμονής (37).

Ένας πιθανός μη ειδικός μηχανισμός πρόκλησης του ομαλού λειχήνα είναι η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και η ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας (MMPs) στα σημεία των βλαβών. Οι MMPs είναι ομάδα πρωτεϊνολυτικών ενζύμων που διασπούν ποικίλα στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως πρωτεογλυκάνες, γλυκοπρωτεΐνες και συνδετικά μόρια, και εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο. Τα στοιχεία αυτά, όμως, είναι απαραίτητα για την επιτυχή σύνδεση οστού- εμφυτεύματος (38). Οι MMPs διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη των νόσων των περιοδοντικών ιστών. Έχει βρεθεί πως οι MMPs υπάρχουν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο ουλικό υγρό ασθενών με ουλίτιδα ή περιοδοντίτιδα σε σχέση με άτομα ελεύθερα νόσων του περιοδοντίου. Επίσης, προκλητή ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα σε πειραματόζωα αύξησε τη δραστηριότητα των MMPs, ενώ βιοψίες ούλων σε ασθενείς με ενεργό περιοδοντίτιδα έδειξαν περισσότερες MMPs στα σημεία όπου υπήρχε φλεγμονή των ούλων από ότι στα σημεία με υγιείς περιοδοντικούς ιστούς (39). Η αυξημένη συγκέντρωση των μεταλλοπρωτεϊνών, που εμπλέκεται στην εξέλιξη της περιοδοντικής καταστροφής είναι δυνατό να επηρεάσει τους μαλακούς ιστούς και το οστό γύρω από το εμφύτευμα, διακυβεύοντας την μακροχρόνια παραμονή του στο στόμα (40, 41).

3.2. Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές και Καλοήθες Πεμφιγοειδές των Βλεννογόνων

Τόσο στο πομφολυγώδες όσο και στο καλοήθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων αναπτύσσονται αυτοαντισώματα κυρίως εναντίον των ημιδεσμοσωμάτων, τα οποία όπως προαναφέρθηκε συνδέουν τα επιθηλιακά κύτταρα με τον υποκείμενο συνδετικό ιστό. Τα ημιδεσμοσώματα, όμως, είναι απαραίτητα για την σύνδεση των επιθηλιακών κυττάρων με την επιφάνεια του εμφυτεύματος. Επομένως, βλάβη στη σύνδεση αυτή εξαιτίας των προβληματικών ημιδεσμοσωμάτων ενδεχομένως να μην επιτρέψει την δημιουργία επιθηλιακού φραγμού που θα παρείχε προστασία στο εμφύτευμα. Στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αναπτύσσονται αντισώματα για τη βασική μεμβράνη και για δύο τύπους πρωτεϊνών των ημιδεσμοσωμάτων, την BP180 και την BP230, που αποτελούν διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες. Σε πειραματική

μελέτη σε ποντίκια, στα οποία εγχύθηκαν αντισώματα εναντίον της BP180 που είχαν παραχθεί από λαγούς, πραγματοποιήθηκε ενεργοποίηση του συμπληρώματος, διήθηση από μακροφάγα, ουδετερόφιλα και μαστοκύτταρα, όπως επίσης και η παραγωγή MMP-9 από τα ουδετερόφιλα, που οδήγησε στην απενεργοποίηση της $\alpha 1$ ανασταλτικής πρωτεΐνωσης, γεγονός που επέτρεψε την απρόσκοπτη δραστηριότητα της ουδετεροφιλικής ελαστάσης, με αποτέλεσμα την διάσπαση του BP180 και τη δημιουργία πομφόλυγων (42, 43). Στον ορό ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, αλλά και στο υγρό των πομφόλυγων υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις κυτοκινών και χυμοκινών, όπως ιντερλευκίνη 1 β , 5, 6, 8, 10, 15 και TNF α . Οι παράγοντες αυτοί διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην απορρόφηση του φατνιακού οστού στην περιοδοντική νόσο, επομένως είναι πιθανό η αυξημένη τους συγκέντρωση να επηρεάζει τους ιστούς γύρω από τα εμφυτεύματα (8, 44). Παρομοίως, σε ασθενείς με καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων παρατηρούνται αυτοαντισώματα εναντίον των BP180 και BP230 των ημιδεσμοσωμάτων, αλλά και αντισώματα εναντίον της λαμινίνης 332, των δύο υποομάδων της $\alpha 6 \beta 4$ ιντεγκρίνης και του κολλαγόνου τύπου VII, που ενδεχομένως να επηρεάζουν επίσης την οστεοενσωμάτωση και μακροχρόνια παραμονή των εμφυτευμάτων (8).

3.3. Πέμφιγα

Η πέμφιγα χαρακτηρίζεται από βλάβη του επιθηλίου λόγω απώλειας της σύνδεσης μεταξύ των κερατινοκυττάρων και ακανθόλυση. Οι ασθενείς που πάσχουν από πέμφιγα αναπτύσσουν αυτοαντισώματα εναντίον μίας καδερίνης των δεσμοσωμάτων, που συνδέουν την πλασματική μεμβράνη γειτονικών κερατινοκυττάρων, την 130kDa δεσμογλείνη 3 (Dsg3) (45, 46). Το 2007 οι *Cirillo* και συν (47) έδειξαν για πρώτη φορά ότι στον ορό ατόμων με πέμφιγα υπερεκφράζονται μεταλλοπρωτεϊνάσες, όπως η MMP-9. Η MMP-9 καταστρέφει το Dsg3 κατά τη διάρκεια της απόπτωσης και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ακανθόλυση. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες έρευνες προκειμένου να κατανοηθεί η επίδραση της MMP-9 στην παθοφυσιολογία της πέμφιγας (47). Αυτή η καταστροφή της συνέχειας του επιθηλίου καταργεί όπως είναι φυσικό τον προστατευτικό φραγμό που προσφέρει, με αποτέλεσμα να είναι εύκολο να εισβάλλουν παθογόνοι μικροοργανισμοί και να διεισδύσουν και σε βαθύτερα στρώματα, διακινδυνεύοντας την ομαλή οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων.

3.4. Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση

Οι ασθενείς που πάσχουν από πομφολυγώδη επιδερμόλυση εμφανίζουν αυτοαντισώματα εναντίον του κολλαγόνου τύπου VII. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν πως η έγχυση αντισωμάτων εναντίον του κολλαγόνου τύπου VII προκαλεί το σχηματισμό βλατίδων και πομφόλυγων όμοιων με αυτές που αναπτύσσονται σε ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Το κολλαγόνο τύπου VII διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σταθερότητα και καλή λειτουργία του βλεννογόνου, καθώς σχηματίζει ινίδια πρόσδεσης της βασικής μεμβράνης (8, 48). Είναι επομένως πιθανό η καταστροφή του από τα αυτοαντισώματα να δημιουργεί προβληματικό βλεννογόνο, που δεν αποτελεί φραγμό για τους παθογόνους μικροοργανισμούς, ελλοχεύοντας την δυνατότητα πραγματοποίησης οστεοενσωμάτωσης, όπως επίσης και αυξάνοντας την πιθανότητα μόλυνσης ήδη λειτουργικού εμφυτεύματος, εάν αναπτυχθεί πομφόλυγα γύρω από το εμφύτευμα.

3.5. Σύνδρομο Sjögren

Η εμπλοκή του συνδρόμου *Sjögren* στην τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων συνίσταται κυρίως στην έντονη ξηροστομία που προκαλεί, η οποία δυσχεραίνει τη στοματική υγιεινή και ενδεχομένως να οδηγήσει σε συσσώρευση οδοντικής πλάκας και φλεγμονή των περιεμφυτευματικών ιστών. Παρόλα αυτά, η μεταλλοπρωτεϊνάση MMP-9 είναι αυξημένη στους ασθενείς με σύνδρομο *Sjögren*, ενώ έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωσή της και στο σάλιο των ασθενών αυτών. Η MMP-9 ίσως να εμπλέκεται στην απώλεια της αρχιτεκτονικής των κυττάρων της βασικής στοιβάδας των εξωκρινών αδένων, που οδηγεί σε παρεμπόδιση της διαφοροποίησης και αναγέννησης του επιθηλίου, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί και την απόπτωση των κυττάρων (49, 50). Όπως προαναφέρθηκε, η MMP-9 εμπλέκεται στην περιοδοντική και περιεμφυτευματική νόσο και πιθανώς να επηρεάζει την μακροχρόνια παραμονή των οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων στους ασθενείς αυτούς.

3.6. Ερυθηματώδης Λύκος

Ο ερυθηματώδης λύκος χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων εναντίων πυρηνικών και κυτταροπλασματικών αντιγόνων, επηρεάζοντας πολλά όργανα (51). Το ανοσολογικό μονοπάτι που ακολουθείται στον ερυθηματώδη λύκο έχει πολλές ομοιότητες με αυτό της περιοδοντίτιδας και της περιεμφυτευματικής νόσου (52), και περιλαμβάνει εμπλοκή ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, μακροφάγων, ενεργοποίηση συμπληρώματος, δενδριτικών κυττάρων, T και B

λεμφοκυττάρων, όπως και ιντερλευκίνες και ιντερφερόνες (53). Επιπροσθέτως, ο *Faber-Elmann* και συν. (54) μελέτησαν τη δράση του MMP-9 σε ασθενείς με ενεργό και μη ενεργό συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Η MMP-9 εκκρίνεται από περιφερικά κύτταρα του αίματος, όπως T-λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και μακροφάγα και ήταν πιο ενεργή σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με υγιή άτομα, αν και η συγκέντρωση του MMP-9 ήταν αντιστρόφως ανάλογη με την σοβαρότητα της νόσου (54).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΩΣ ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά συμπτώματα τα οποία κυμαίνονται από απλή ενόχληση στη στοματική κοιλότητα έως συστηματική προσβολή πολλαπλών οργάνων και θάνατο. Σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο η ασθένεια να τεθεί υπό έλεγχο και απαιτεί τη μακροχρόνια λήψη φαρμάκων με σοβαρές παρενέργειες. Η θεραπεία στοχεύει στην ύφεση των στοματικών εκδηλώσεων αλλά και στην πρόληψη της επέκτασης της νόσου (Πίνακας 1).

4.1. Κορτικοστεροειδή

Η αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων του στόματος γίνεται κυρίως με κορτικοστεροειδή. Σε ήπια συμπτωματολογία η χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι τοπική. Το πλεονέκτημα της τοπικής εφαρμογής είναι η καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητάς του και η αποφυγή των ανεπιθύμητων παρενεργειών από την συστηματική χορήγηση των κορτικοστεροειδών, ειδικά όταν αυτή γίνεται μακροχρόνια (55). Εξαιτίας της συνεχούς παρουσίας σιέλου, είναι προτιμότερη η χρήση του φαρμάκου σε μορφή gel παρά σε μορφή κρέμας ή ελαίου, αφού έτσι είναι πιο εύκολα απορροφήσιμο (56). Τα τοπικά κορτικοστεροειδή χωρίζονται ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους σε 4 ομάδες, ενώ τα νεότερα περιέχουν φθόριο και είναι τα πιο δραστικά (56). Σε μελέτη που περιλάμβανε 60 ασθενείς με ομαλό λειχήνα χρησιμοποιήθηκε προπιονική κλομπεταζόλη και αντιμετώπισε αποτελεσματικά τη νόσο στους περισσότερους ασθενείς, χωρίς μάλιστα αυτοί να εκδηλώσουν επινεφριδιακή καταστολή (57). Το πρωτόκολλο της χρήσης τοπικών κορτικοστεροειδών στη στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει τη χρήση τους στη μικρότερη δυνατή αποτελεσματική δόση και σε όσο είναι δυνατό μικρότερη περιοχή του βλεννογόνου (58). Ενώ οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των τοπικών κορτικοστεροειδών είναι ιδιαίτερα σπάνιες, τοπικές στοματικές εκδηλώσεις εμφανίζονται αρκετά συχνά. Πιο συνηθισμένη είναι η ανάπτυξη καντιντίασης, κυρίως ερυθματώδους ή ψευδομεμβρανώδους και εμφανίζεται σε ποσοστό 25-55% των ασθενών. Άλλες ανεπιθύμητες δράσεις των τοπικών κορτικοστεροειδών είναι η ατροφία του

βλεννογόνου και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ πιο σπάνια μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα επούλωσης του βλεννογόνου (58).

Ωστόσο, όταν το αυτοάνοσο νόσημα έχει μέτριες ή έντονες εκδηλώσεις είναι απαραίτητη η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Για τον ομαλό λειχήνα η συνήθης δόση είναι 0.3-0.5mg/kg βάρους του ασθενή (59) (Πίνακας 1). Στη θεραπεία της πέμφιγας η δόση είναι μεγαλύτερη. Σε ήπιες και μέτριες περιπτώσεις χορηγείται πρεδνιζολόνη 0.5-0.75mg/kg/ημέρα, ενώ σε βαριές περιπτώσεις η δόση αυξάνεται περαιτέρω, φτάνοντας τα 0.75-1.25 mg/kg/ημέρα (60).

Ωστόσο, η χρήση κορτικοστεροειδών σε μεγάλες δόσεις προκαλεί σοβαρές παρενέργειες, μεταξύ των οποίων είναι και η διαταραχή της ποιότητας του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα προβλήματα στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων. Εξαιρετικά συνηθισμένη είναι η πρόκληση οστεοπόρωσης από λήψη κορτικοστεροειδών, αποτελεί μάλιστα τη συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Πιο συγκεκριμένα, η δημιουργία οστού περιορίζεται, ενώ επιταχύνεται η απορρόφηση (61). Η παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Η δράση των κορτικοστεροειδών οδηγεί στη μείωση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο, αύξηση της PTH, αύξηση της 1.25 διυδροξυβιταμίνης D₃, μείωση της καλσιτονίνης και τελικά αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Αντιθέτως, οι οστεοβλάστες μειώνονται σε αριθμό και αποτελεσματικότητα, ενώ τα οστεοκύτταρα οδηγούνται σε απόπτωση (62, 63).

Η διαταραχή της ποιότητας του φατνιακού οστού και η αδυναμία να γίνει σωστά η ανακατασκευή και η επούλωση είναι δυνατόν να κάνει προβληματική την οστεοενσωμάτωση και διατήρηση των οδοντικών εμφυτευμάτων, για αυτό και η λήψη κορτικοστεροειδών αποτελεί σχετική αντένδειξη τοποθέτησης εμφυτευμάτων, αφού δεν απειλεί την υγεία των ασθενών αυτών, αλλά εγκυμονεί τον κίνδυνο της τοπικής φλεγμονής ή της αποτυχίας του εμφυτεύματος (64). Τα ευρήματα της βιβλιογραφίας στο θέμα είναι αντικρουόμενα. Οι *Lu* και *Huang* (2007) (65) στη μελέτη τους παρουσίασαν με επιτυχία τη διατήρηση εμφυτεύματος σε ασθενή με χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών και προτείνουν ισχυρή αντιβιοτική κάλυψη, αυστηρή στοματική υγιεινή, καθώς επίσης και συχνούς επανελέγχους από τον θεράποντα οδοντίατρο ως μέτρα προφύλαξης (65). Επίσης, οι *Fujimoto* και συν.

(66) έδειξαν στην μελέτη τους πως η χρήση κορτικοστεροειδών έχει μικρότερη επίδραση στην οστεοενσωμάτωση στη γνάθο από ότι στον υπόλοιπο σκελετό και υποστήριξαν πως η χρήση κορτικοστεροειδών δεν αποκλείει πάντα την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, με προϋπόθεση όμως ο ασθενής να απέχει από κάπνισμα και χρήση αλκοόλ (66). Ακόμα, σε μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό του κινδύνου που επιφέρουν στα εμφυτεύματα διάφοροι παράγοντες που αφορούν στην υγεία των ασθενών υποστηρίχθηκε πως η χρήση στεροειδών δεν σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας αποτυχίας του εμφυτεύματος (67). Αντιθέτως, ο *Cranin* (68) αναφέρει απώλεια εμφυτεύματος σε ασθενή που έκανε χρήση κορτικοστεροειδών (68). Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα βρίσκεται η έρευνα των *Cho* και συν. (69) οι οποίοι συνέκριναν *in vitro* την κυτταρική προσκόλληση στην επιφάνεια του εμφυτεύματος σε οστεοβλάστες μετά από χρήση δεξαμεθαζόνης και οστεοβλάστες χωρίς χρήση δεξαμεθαζόνης. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως η κυτταρική προσκόλληση ήταν σαφώς ελαττωμένη στο δείγμα όπου γινόταν χρήση δεξαμεθαζόνης, ενώ η τραχύτητα της επιφάνειας του εμφυτεύματος επηρεάζει την κυτταρική προσκόλληση και των δύο ομάδων (69). Επιπροσθέτως, οι *Keller* και συν. (70) μελέτησαν λαγούς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Όπως ήταν αναμενόμενο, παρατηρήθηκαν αλλαγές στο οστόν που συμβαδίζουν με οστεοπόρωση, δηλαδή λέπτυνση των οστεοδοκίδων και αύξηση της πορώτητας του φλοιώδους οστού, όπως επίσης και ελάττωση της επαφής του οστού με τα εμφυτεύματα στο δείγμα που λάμβανε τα κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η οστεοενσωμάτωση είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί, ωστόσο η λήψη κορτικοστεροειδών μπορεί να επηρεάσει τη μακροχρόνια παραμονή του εμφυτεύματος.

Παρότι η ύπαρξη οστεοπόρωσης δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, προτείνονται ορισμένες αλλαγές στο πρωτόκολλο της χειρουργικής τοποθέτησης, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα να επηρεαστεί η οστεοενσωμάτωση από την ελαττωμένη οστική πυκνότητα. Ο *Τζέρμπος* (71) στην μελέτη του προτείνει ο κλινικός οδοντίατρος να επιλέξει εμφύτευμα το οποίο θα αυξάνει την επιφάνεια επαφής του με το οστό, το φρεάτιο τοποθέτησης του εμφυτεύματος να είναι υποπαρασκευασμένο σε μήκος και εύρος, κυρίως στην άνω γνάθο, να εφαρμόζεται η μέθοδος της οστικής συμπίκνωσης κατά τη δημιουργία του φρεατίου, ιδιαίτερα στην άνω γνάθο, όπως επίσης και να αποφεύγεται η δημιουργία λοξοτομής για να επιτευχθεί αρχική σταθερότητα στο φλοιώδες οστό.

Ακόμα, προτείνει ο κλινικός να αποφεύγει να φορτίσει άμεσα τα εμφυτεύματα με την προσθετική αποκατάσταση, αλλά αντιθέτως ο χρόνος επούλωσης πριν την φόρτιση να είναι αυξημένος κατά δύο μήνες, δηλαδή 8 μήνες αντί για 6 για την άνω γνάθο και 6 μήνες αντί για 4 για την κάτω γνάθο (71).

Παρότι η πρόκληση οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων, δημιουργεί έναν ακόμα περιορισμό. Οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα στόματος είναι πιθανό να κάνουν χρήση διφωσφονικών ή δενοσουμάμπης, προκειμένου να περιορίσουν την πιθανότητα καταγμάτων (72-74). Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία στοματικής και γναθοπροσωπικής χειρουργικής η λήψη διφωσφονικών δεν αποκλείει μία γναθοχειρουργική επέμβαση όπως είναι η τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ωστόσο υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης οστεονέκρωσης της γνάθου. Η διάρκεια λήψης των διφωσφονικών επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά για διάστημα μικρότερο των τριών ετών έχουν ελάχιστες πιθανότητες να εμφανίσουν οστεονέκρωση. Ωστόσο, εάν γίνεται ταυτόχρονα χρήση κορτικοστεροειδών, όπως στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος, η πιθανότητα αυξάνεται. Σε αυτήν την περίπτωση, ο ασθενής πρέπει να είναι ενήμερος για τους κινδύνους και να η απόφαση για την τοποθέτηση εμφυτεύματος να ληφθεί κατά περίπτωση. Σε αυτούς τους ασθενείς η τοποθέτηση γίνεται μετά από διακοπή των διφωσφονικών τρεις μήνες πριν και τρεις μήνες μετά την επέμβαση και πάντα σε συνεννόηση με τον θεράποντα στοματολόγο (75).

Είναι αδιαμφισβήτητο πως η λήψη κορτικοστεροειδών επηρεάζει τόσο την ποιότητα του οστού όσο και την ικανότητα επούλωσης και είναι δυνατό να προκαλέσει οστεοπόρωση και αποτυχία των οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στο σκεύασμα και την ισχύ του, όσο και στη δόση και τη χρονική διάρκεια που λαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή. Επομένως, η κάθε περίπτωση είναι διαφορετική και μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα, για αυτό το λόγο και πρέπει να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα.

1 ^η επιλογή- Βασική θεραπεία	2 ^η επιλογή- συστηματική θεραπεία πρώτου επιπέδου	3 ^η επιλογή- συστηματική θεραπεία δεύτερου επιπέδου	4 ^η επιλογή- συστηματική θεραπεία τρίτου επιπέδου
Τοπικά κορτικοστεροειδή υψηλής δραστηριότητας	Δοξουκυκλίνη(100mg για 6 μήνες)	Μεθοτρεξάτη (7,5-20 mg μία φορά την εβδομάδα)	Κυκλοσπορίνη (5mg/kg)
Αναστολείς καλσινευρίνης	Συστηματικά κορτικοστεροειδή 1)πρεδνιζολόνη 0,3-0,5mg/kg 2)βηταμεθαζόνη 5mg/ημέρα για 2 διαδοχικές μέρες την εβδομάδα	Υδροχλωροκίνη (200mg)	Αζαθειοπρίνη (μέχρι 2,5mg/kg) Μυκοφενολάτη (2g ημερησίως)
		ρετινοειδή	Δεξαμεθαζόνη (100mg για τρεις διαδοχικές μέρες κάθε τέσσερις εβδομάδες)

Πίνακας 1. φαρμακευτική θεραπεία ομαλού λειχήνα (τροποποιημένο από *Manousaridis et al* (2013) (59)).

4.2. Ανοσοκατασταλτικά

Σε ασθενείς που δεν ανέχονται τις υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή σε αυτούς που η θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή δεν είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα, είναι αναγκαία η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών. Μάλιστα, πολλές φορές τα ανοσοκατασταλτικά χρησιμοποιούνται από την αρχή, προκειμένου να μειωθεί η αρχική αυξημένη δόση εφόδου κορτικοστεροειδών. Τα συνήθη χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά είναι η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη, η μιζοριμπίνη, η μυκοφαινόλη και η κυκλοφωσφαμίδη. Οι παρενέργειες διαφέρουν μεταξύ των φαρμάκων, όμως σε γενικές γραμμές όλα μπορεί να προκαλέσουν μυελοκαταστολή, νεφρική δυσλειτουργία και ευπάθεια σε λοιμώξεις. Αυτές οι καταστάσεις είναι δυνατό όπως είναι φυσικό να επηρεάσουν τη δυνατότητα τοποθέτησης εμφυτεύματος ή την μακροχρόνια παραμονή του (60) (**Πίνακας 2 και 3**).

Όπως προαναφέρθηκε, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι δυνατό να επηρεάσουν αρνητικά τον οστίτη ιστό και η τοξικότητά τους μπορεί να προκαλέσει μυελοκαταστολή. Ασθενείς που έχουν ολικά λευκά λιγότερα από 3000 κύτταρα/mm³ πρέπει να απέχουν από οποιαδήποτε επέμβαση και βέβαια από την τοποθέτηση εμφυτευμάτων (76). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η αποκατάσταση με οδοντικά

εμφυτεύματα μπορεί να πραγματοποιηθεί, όμως αυξάνεται η πιθανότητα επιμόλυνσης στην περιοχή του τραύματος αφού επηρεάζεται αρνητικά η ικανότητα επούλωσης. Για αυτό το λόγο, είναι αναγκαία η χρήση αντιβιοτικών πριν αλλά και μετά την επέμβαση για τουλάχιστον 10 ημέρες.

Ήπιες περιπτώσεις	Μεγάλης βαρύτητας περιπτώσεις
Συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (0,5-0,75mg/kg/ημέρα)	Συστηματικά κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 0,75-1,25mg/kg/ημέρα)
	Αλλαγή σε βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη
Μέτριας βαρύτητας περιπτώσεις	Προσθήκη πλασμαφαίρεσης
Συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (0,5-0,75mg/kg/ημέρα)	Προσθήκη κυκλικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή (0,5-1g μεθυλπρεδνιζολόνης για 3 διαδοχικές ημέρες
Αλλαγή σε άλλο είδος κορτικοστεροειδούς (βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη)	Προσθήκη μιζοριβίνης (150mg την ημέρα)
Προσθήκη δαψόνης	Προσθήκη αζαθειοπρίνης 50-100mg την ημέρα
Προσθήκη μιζοριβίνης (150mg/ ημέρα)	Προσθήκη κυκλοσπορίνης 3-5mg/kg/ημέρα
	Προσθήκη μυκοφеноλάτης 2g/ημέρα
	Προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης 50mg/ημέρα
	Προσθήκη ριτουξιμάμπης

Πίνακας 2. φαρμακευτική θεραπεία πέμφιγας (τροποποιημένο από *Tsuruta et al.* (2012) (60)).

Δυστυχώς στην βιβλιογραφία δεν αναφέρονται αρκετές έρευνες που να αφορούν στην επίδραση των ανοσοκατασταλτικών στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων και οι περισσότερες από αυτές αναφέρονται σε ζώα. Οι απόψεις για την επίδραση των ανοσοκατασταλτικών στα οστά είναι αντικρουόμενες. Οι περισσότερες έρευνες δείχνουν πως η χρήση ανοσοκατασταλτικών αυξάνει την οστική εναλλαγή και οδηγεί σε σοβαρή οστεοπενία (77, 78), ενώ η μικρή ηλικία φαίνεται να επιτείνει περεταίρω τη διαδικασία (79). Επιπροσθέτως, οστική απώλεια αναφέρεται και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που κάνουν χρήση ανοσοκατασταλτικών (80, 81). Πιο συγκεκριμένα, η κυκλοσπορίνη προκαλεί μείωση της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης και του αριθμού των οστεοβλαστών, όπως και ελάττωση της αλκαλικής φωσφατάσης και της κυτταρικής προσκόλλησης *in vitro* (78), ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών και της

απορρόφησης οστού. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους μελετήθηκε η επίδραση της κυκλοσπορίνης στο φατνιακό οστό. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη οστική εναπόθεση στο δείγμα που λάμβανε κυκλοσπορίνη σε σχέση με το δείγμα ελέγχου και οι συγγραφείς συμπέραναν πως η επίδραση της κυκλοσπορίνης στο φατνιακό οστό είναι αξιολογική (82).

Αντιθέτως, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν πως η λήψη ανοσοκατασταλτικών και συγκεκριμένα κυκλοσπορίνης ενδεχομένως προστατεύει το οστόν από απορρόφηση, παρακωλύοντας την οστική απορρόφηση εξαιτίας της δράσης της παραθυρεοειδικής ορμόνης, της ιντερλευκίνης 1, της προσταγλανδίνης E2 και του παράγοντα ενεργοποίησης οστεοκλαστών (83, 84).

Οι *Sakakura* και συν. (85) μελέτησαν την επίδραση της κυκλοσπορίνης στην οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων. Οι μελετητές χρησιμοποίησαν 18 λαγούς Νέας Ζηλανδίας και τους χώρισαν σε δύο ίσες ομάδες. Στην μία ομάδα χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη, ενώ η άλλη ομάδα αποτελούσε την ομάδα ελέγχου. Η χορήγηση του φαρμάκου έγινε τρεις ημέρες πριν την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων. Μετά από 4,8 και 12 εβδομάδες, τα εμφυτεύματα αφαιρέθηκαν και μετρήθηκε η δύναμη ροπής που απαιτήθηκε για την αφαίρεση με ειδικό μανόμετρο και ακολούθησε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Όπως έχει αναφερθεί, η σταθερότητα των εμφυτευμάτων εξαρτάται αφενός από την άμεση επαφή του τιτανίου με το οστόν και αφετέρου από την ποιότητα και ποσότητα του οστού που περιβάλλει το εμφύτευμα, ενώ η φυσιολογική οστική ανακατασκευή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σταθεροποίησης του εμφυτεύματος και της ενσωμάτωσης του στο οστόν. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως ενώ στο δείγμα ελέγχου παρατηρήθηκε αύξηση της ροπής αφαίρεσης του εμφυτεύματος με το πέρασμα των εβδομάδων, στο δείγμα που λάμβανε την κυκλοσπορίνη δεν συνέβη το ίδιο. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε μείωση της επαφής οστού και εμφυτεύματος και προβληματική οστεοενσωμάτωση, που αποδόθηκε στη λήψη του ανοσοκατασταλτικού. Αξίζει να σημειωθεί πως η μείωση της επαφής οστού και εμφυτεύματος άρχισε να είναι εμφανής μετά το πέρας τεσσάρων εβδομάδων από τη λήψη του φαρμάκου, αποδεικνύοντας πως σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η διάρκεια χορήγησης της κυκλοσπορίνης. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η λήψη κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την οστεοενσωμάτωση καινούριων

εμφυτευμάτων, όμως ενδεχομένως να μην ισχύει το ίδιο σε ήδη υπάρχοντα εμφυτεύματα (85).

Παρομοίως, οι *Duarte* και συν. (86) χρησιμοποίησαν επίσης λαγούς Νέας Ζηλανδίας για να ερευνήσουν την επίδραση της κυκλοσπορίνης στα εμφυτεύματα. Στην έρευνα συμμετείχαν 28 λαγοί οι οποίοι χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες των επτά. Στις ομάδες Α και Γ χορηγήθηκε διμεθυλικό σουλφοξείδιο, ενώ στις ομάδες Β και Δ κυκλοσπορίνη και νιφεδιπίνη. Σε κάθε λαγό τοποθετήθηκαν δύο οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα μήκους 7 mm και πλάτους 3.75 mm. Σε 14 μέρες για τις ομάδες Α και Β και σε 42 μέρες για τις ομάδες Γ και Δ μετρήθηκε το ποσοστό επαφής των εμφυτευμάτων με το οστό, όπως και η ποσότητα οστού ανάμεσα στις σπείρες του εμφυτεύματος σε κάθε πλευρά και υπολογίστηκε ο μέσος όρος όλων των πλευρών. Οι μετρήσεις έδειξαν πως στις ομάδες που λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά μειώθηκε η ποσότητα οστού γύρω από τα εμφυτεύματα στις 14 ημέρες και η μείωση παρέμεινε μέχρι και την 42^η ημέρα παρά την αποχή από το φάρμακο σε αυτό το διάστημα. Για αυτό το λόγο οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως ενδεχομένως ακόμα και η βραχυχρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικού μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την οστεοενσωμάτωση (86).

Τέλος, σε πρόσφατη έρευνα οι *de Molon* και συν. (87) μελέτησαν την επίδραση της κυκλοσπορίνης σε ήδη υπάρχοντα εμφυτεύματα. Στην έρευνά τους χρησιμοποίησαν 18 λαγούς χωρισμένους σε τρεις ομάδες. Η λήψη της κυκλοσπορίνης ξεκίνησε τρεις μήνες μετά τη τοποθέτηση των εμφυτευμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επαφή οστού και εμφυτεύματος ανάμεσα στην ομάδα που λάμβανε κυκλοσπορίνη και την ομάδα ελέγχου, όπως επίσης χαμηλότερη οστική πυκνότητα και μικρότερο ποσοστό ύπαρξης οστού ανάμεσα στις σπείρες του εμφυτεύματος. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως είναι πιθανό η έναρξη θεραπείας με κυκλοσπορίνη να επηρεάζει την οστική επούλωση και οστεοενσωμάτωση ήδη τοποθετημένων εμφυτευμάτων (87).

Ο ακριβής τρόπος με τον οποίο τα ανοσοκατασταλτικά, που μπορεί να λαμβάνει ασθενής με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος, επιδρούν στο οστό δεν είναι γνωστός. Καταρχάς, τα ανοσοκατασταλτικά είναι πιθανό να έχουν άμεση τοξική επίδραση στα οστικά κύτταρα. Επίσης, ο *Buchinsky* (88) υποστηρίζει πως τα T-

Λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην δημιουργία οστεοπενίας κατά τη λήψη κυκλοσπορίνης, αφού τα T-λεμφοκύτταρα είναι ο βασικός στόχος του ανοσοκατασταλτικού (88). Ακόμα, είναι πιθανό τα ανοσοκατασταλτικά να εμποδίζουν τα οστικά κύτταρα να εκκρίνουν τοπικούς αυτοκρινείς παράγοντες ή να ανταποκρίνονται σε συστημικές ορμόνες. Τέλος, ενδεχομένως τα ανοσοκατασταλτικά να επιδρούν και εμμέσως στα οστά μέσω της δράσης τους στο ανοσοποιητικό σύστημα που έχει ως αποτέλεσμα μετατροπές στη παραγωγή κυτοκινών/λεμφοκινών (86).

Είναι φανερό πως η λήψη ανοσοκατασταλτικών επηρεάζει την οστική ανακατασκευή και μπορεί να δημιουργήσει οστεοπενία ή και οστεοπόρωση, θέτοντας σε κίνδυνο την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων, αφού επηρεάζει και το φατνιακό οστό. Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά με διαφορετική δοσολογία και για διαφορετικό χρονικό διάστημα ο καθένας, εξατομικευμένα, όπως γίνεται και με τα κορτικοστεροειδή. Από την έρευνα της βιβλιογραφίας δεν υπάρχει ξεκάθαρη απάντηση αν η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων σε αυτούς τους ασθενείς θα έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα, τόσο στην αρχική σταθερότητα του εμφυτεύματος, όσο και στη διάρκεια λειτουργικής παραμονής του στη στοματική κοιλότητα. Με δεδομένο την διευκόλυνση που προσφέρουν τα εμφυτεύματα στη ζωή του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς και τη δοσολογία των ανοσοκατασταλτικών, δεν μπορεί να αποκλειστεί η δυνατότητα τοποθέτησης τους στους ασθενείς αυτούς. Αναντίρρητα, η λήψη ανοσοκατασταλτικών επιβαρύνει την πρόγνωση των εμφυτευμάτων, όμως αν η τοποθέτηση γίνει σε συνθήκες ασηψίας, με ταυτόχρονη λήψη αντιβιοτικών πριν αλλά και μετά την χειρουργική επέμβαση και βέβαια με δεδομένη την ιδιαίτερα αυστηρή στοματική υγιεινή που θα ακολουθήσει ο ασθενής, είναι πιθανό να γίνει επιτυχής οστεοενσωμάτωση και τα εμφυτεύματα να παραμείνουν για πολλά χρόνια στο στόμα του ασθενούς. Μεγάλη σημασία θα πρέπει να δοθεί και στην ενημέρωση του ασθενή προκειμένου η απόφαση για την τοποθέτηση του εμφυτεύματος ή την εξεύρεση άλλης λύσης να ληφθεί από κοινού.

4.3. Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Οι ασθενείς που υποφέρουν από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο συχνά είναι αναγκασμένοι να χρησιμοποιούν συστηματικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) μεταξύ άλλων, προκειμένου να μειώσουν συμπτώματα όπως η αρθραλγία, η μυαλγία, όπως και ο πυρετός (89, 90). Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ και ειδικά αυτά που προκαλούν αναστολή της προσταγλανδίνης μέσω της αναστολής της COX-2 κυκλοοξυγονάσης έχουν κατηγορηθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά την οστεοενσωμάτωση (91) και ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται σε μεγάλες δόσεις και για μακρές περιόδους. Οι περισσότερες έρευνες πάνω στο θέμα έχουν γίνει σε ζώα. Σε μελέτη όπου χορηγήθηκε ινδομεθακίνη σε ποντίκια σε δόση 2mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε καθυστερημένη επούλωση του κατάγματος (92). Παρομοίως, σε έρευνα στην οποία χορηγήθηκε ινδομεθακίνη και ιβουπροφαίνη για 4 και 12 εβδομάδες σε ποντίκια παρατηρήθηκε τόσο καθυστέρηση της επούλωσης στην καταγματική περιοχή, όσο και μείωση της οστικής αντοχής σε σχέση με το δείγμα ελέγχου (93). Ακόμα, ινδομεθακίνη που χορηγήθηκε σε λαγούς προκάλεσε μείωση της αιματικής ροής στην περιοχή του κατάγματος, ελάττωση της μεταλλικοποίησης του οστού, αλλά και μειωμένους ρυθμούς οστικής εναλλαγής (remodeling) (94). Όσον αφορά τη χρονική διάρκεια λήψης του φαρμάκου, σε μελέτη του *Hogevold* (95) υποστηρίχθηκε πως η ινδομεθακίνη επηρέασε αρνητικά την επούλωση του κατάγματος όταν χορηγήθηκε για μεγάλο διάστημα (6 εβδομάδες) αλλά και όταν χορηγήθηκε για περιορισμένο χρονικό διάστημα (3 ημέρες) (95). Επίσης, η δικλοφαινάκη μελετήθηκε σε ποντίκια με πειραματικό κάταγμα κνήμης. Σε διάστημα τριών εβδομάδων παρατηρήθηκε μείωση της ικανότητας επούλωσης του κατάγματος επιβεβαιωμένη ιστολογικά, όπως επίσης και χειρότερες μηχανικές ιδιότητες του καταγματικού πύρου (96). Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε *etodolac* παρατηρήθηκε καθυστέρηση της επούλωσης στα κατάγματα, όπως επίσης και μείωση της σταθερότητας του πύρου (97). Επιπροσθέτως, η χορήγηση ναπροξένης (*naproxen*) και ροφεκοξίμπης (*rofecoxib*) σε λαγούς με κατάγματα κνήμης οδήγησε σε μείωση του όγκου του καταγματικού πύρου, αλλά και σε ελάττωση του αριθμού των οστεοβλαστών (98). Τέλος, σε έρευνα των *Yugoshi* και συν. (2002) (99) μελετήθηκε η επίδραση της δικλοφαινάκης στην επούλωση του φατνικού οστού μετά από εξαγωγή δοντιού και υποστηρίχθηκε επιβάρυνση της διαδικασίας επούλωσης (99).

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη επηρεάζουν αρνητικά την οστική επούλωση και επομένως την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων δεν είναι απολύτως γνωστός. Πιθανώς η δράση αυτή σχετίζεται με την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης (COX) που οδηγεί σε αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδίνης (PGE2), η οποία όμως είναι απαραίτητη στα αρχικά στάδια της επούλωσης μετά από τον οστικό τραυματισμό, όπως είναι η χειρουργική τοποθέτηση του εμφυτεύματος, προκειμένου να αρχίσει η οστική ανακατασκευή (100). Επομένως, αν ο ασθενής με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο λαμβάνει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενδεχομένως η τοποθέτηση οδοντικού εμφυτεύματος και η οστεοενσωμάτωση να είναι προβληματική. Ωστόσο, αναφέρεται πως η δράση αυτή είναι αναστρέψιμη και μόλις σταματήσει η λήψη των ΜΣΑΦ η οστική ανακατασκευή επιστρέφει σε φυσιολογικούς ρυθμούς (100). Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί πως η αρνητική επίδραση των ΜΣΑΦ στο οστό είναι εμφανής κυρίως σε ευπαθείς πληθυσμιακές ομάδες, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει ασθενείς με κατά τα άλλα καλή γενική υγεία (101). Επομένως, η απόφαση για τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή και ανάλογα με τη δόση, το χρόνο λήψης και την ενδεχόμενη δυνατότητα διακοπής για ένα διάστημα των ΜΣΑΦ.

Αντιφλεγμονώδη	Ανοσοκατασταλτικά
Δαψόνη (25-100mg/ημέρα)	Κυκλοσπορίνη (2.5-5mg/kg/ημέρα)
Κολχικίνη (0.6-1.2mg/ημέρα)	Μυκοφеноλάτη (1-2g/ημέρα)
	Μεθοτρεξάτη (7.5mg/εβδομάδα)
Κορτικοστεροειδή (μέχρι 1mg/kg/ημέρα)	Κυκλοφωσφαμίδη (0.5g για μία ημέρα)

Πίνακας 3. φαρμακευτική θεραπεία πομφολυγώδους επιδερμόλυσης (τροποποιημένο από Kim και Kim (2013) (12)).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Τα οδοντικά εμφυτεύματα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, εξασφαλίζοντας λειτουργική αλλά και αισθητική αποκατάσταση. Ωστόσο, πολύ συχνά και ειδικά εάν η απώλεια των φυσικών δοντιών έχει προηγηθεί πολλά χρόνια, η ποιότητα και η ποσότητα της φατνιακής ακρολοφίας που έχει απομείνει δεν επαρκεί για να προσφέρει την επιθυμητή αρχική σταθερότητα κατά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος, η οποία είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την οστεοενσωμάτωση. Αυτό συμβαίνει επειδή η ύπαρξη των δοντιών διατηρεί το ύψος του φατνιακού οστού, ενώ με την απώλειά τους αρχίζει η οστική απορρόφηση. Κατά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων εκτός από την αρχική σταθερότητα, είναι απαραίτητο να υπάρχει επαρκής ποσότητα οστού προκειμένου η προστατεύεται η ακρολοφία από κάταγμα κατά τον τρυπανισμό (102). Σε αυτές τις περιπτώσεις, για να μπορέσει να γίνει τοποθέτηση εμφυτευμάτων είναι αναγκαία η αύξηση του φατνιακού οστού με αναγεννητικές τεχνικές, κυρίως μεμβράνες και οστικά μοσχεύματα. Ωστόσο, οι αναγεννητικές τεχνικές του περιοδοντίου μπορεί να παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας, καθώς αυτές οι νόσοι επηρεάζουν την επούλωση των ούλων.

Η αναφορά του θέματος αυτού στη βιβλιογραφία είναι ιδιαίτερα περιορισμένη. Σε παλιά έρευνα αναφέρεται πυροδότηση ομαλού λειχήνα μετά από χειρουργική του περιοδοντίου. Η ασθενής αρχικά δεν είχε συμπτώματα. Ακολούθησε αναπέταση κρημνού και χειρουργική των περιοδοντικών ιστών και μια εβδομάδα αργότερα στην επανεξέταση παρατηρήθηκαν μικρές βλατίδες πάνω και γύρω από τον κρημό και λίγο αργότερα εμφανίστηκαν λευκές γραμμές στον στοματικό βλεννογόνο. Μετά από ιστοπαθολογική εξέταση, τέθηκε διάγνωση ομαλού λειχήνα. Το γεγονός ότι οι βλάβες εμφανίστηκαν αρχικά στην περιοχή που πραγματοποιήθηκε η χειρουργική επέμβαση, σε σημείο που είναι σχετικά ασυνήθιστο στον ομαλό λειχήνα, συντελεί υπέρ της άποψης ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης της νόσου και της επέμβασης. Οι συγγραφείς προτείνουν να αποφεύγονται επεμβάσεις που θα προκαλέσουν τραύμα σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα (103). Αντιθέτως, οι *Toscano* και συν. (104) αναφέρουν πως η χειρουργική σε ασθενείς με νόσους που επηρεάζουν τους βλεννογόνους μπορεί να είναι πρόκληση, όμως με την πρόοδο της ιατρικής και της φαρμακευτικής είναι δυνατό να έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα, αρκεί να έχει προηγηθεί φαρμακευτικός έλεγχος της νόσου. Για να επιτευχθεί αυτό,

οι συγγραφείς προτείνουν να αυξηθεί η δόση και η συχνότητα των φαρμάκων λίγο πριν το χειρουργείο, προκειμένου να διευκολυνθεί ο χειρισμός του βλεννογόνου κατά τη διάρκεια της επέμβασης και να περιοριστούν οι μεταχειρουργικές επιπλοκές (104).

Επιπροσθέτως, η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών επιβαρύνει, όπως έχει αναφερθεί, την επούλωση. Οι ασθενείς λοιπόν με αυτοάνοσα νοσήματα στόματος που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή είναι πιθανό να μην μπορούν να δεχθούν με επιτυχία οστικά μόσχευματα, αφού είναι πολύ εύκολο η περιοχή να επιμολυνθεί. Ωστόσο, σε έρευνα του *Shin-Yu Lu* (65), αναφέρεται επιτυχής αναγεννητική τεχνική του περιοδοντίου, με χρήση ξενομοσχεύματος και απορροφήσιμης μεμβράνης κολλαγόνου για την αντιμετώπιση περιεμφυτευματίτιδας σε ασθενή που λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή (65). Σε συμφωνία με τα προηγούμενα έρχεται η έρευνα των *Lorenzana* και συν. (105). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ελεύθερο ουλικό μόσχευμα για να καλύψουν απώλεια πρόσφυσης σε ασθενή ο οποίος έπασχε από καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων. Πριν πραγματοποιηθεί η χειρουργική επέμβαση, ο ασθενής λάμβανε τοπικά κορτικοστεροειδή και οι βλάβες στο βλεννογόνο είχαν τεθεί υπό έλεγχο. Αξίζει να σημειωθεί πως ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει τα κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της επέμβασης, όπως και αμέσως μετά από αυτή (105). Παρομοίως, έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ελεύθερο ουλικό μόσχευμα για τη θεραπεία ασθενούς με διαβρωτικό ομαλό λειχήνα. Σε αυτήν την περίπτωση, 9 μήνες μετά την αναπλαστική επέμβαση, η ασθενής εμφάνισε φλεγμονή και πόνο στην περιοχή, που αντιμετωπίστηκαν με τοπικά κορτικοστεροειδή με επιτυχία (106).

Η δυσκολία αυτού του είδους επεμβάσεων σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας έγκειται στο γεγονός ότι ο κρημνός που θα δημιουργηθεί θα πρέπει να καλύψει το οστικό ή ουλικό μόσχευμα και την μεμβράνη κατά την επανατοποθέτησή του. Όμως, στους ασθενείς αυτούς ο βλεννογόνος είναι πιο λεπτός, κυρίως από τη χρήση κορτικοστεροειδών, εύθρυπτος και δεν έχει ελαστικότητα, με αποτέλεσμα να δυσκολεύει τους χειρισμούς (105).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, δεν υπάρχει σαφής απάντηση στη βιβλιογραφία αναφορικά με τη χρήση αναγεννητικών τεχνικών των περιοδοντικών ιστών σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος. Εάν αυτοί οι ασθενείς επιθυμούν

να αποκτήσουν οδοντικά εμφυτεύματα και δεν υπάρχουν οι απαραίτητοι περιοδοντικοί ιστοί για να τα υποστηρίξουν, είναι αναγκαίο ο κλινικός οδοντίατρος να λαμβάνει υπόψη όλες τις παραμέτρους σχετικά με τη σοβαρότητα του αυτοάνοσου νοσήματος, τη διάρκεια λήψης των φαρμάκων, αλλά και την αναγκαιότητα τοποθέτησης του εμφυτεύματος, καθώς η αναπλαστικές τεχνικές στους ασθενείς αυτούς δεν είναι απόλυτα προβλέψιμες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ: ΕΠΗΡΡΕΑΖΕΙ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ;

Μία ακόμη παράμετρος που πρέπει να αναφερθεί είναι κατά πόσο τα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση περιοδοντίτιδας. Η περιοδοντίτιδα είναι χρόνια, φλεγμονώδης νόσος των ούλων, μικροβιακής αιτιολογίας που αποτελεί τις περισσότερες φορές εξέλιξη της ουλίτιδας. Προσβάλλει το σύνολο των ιστών του περιοδοντίου και προκαλεί απρόβλεπτη και ανισομερή καταστροφή του φατνιακού οστού (107). Πολλές φορές ο κλινικός οδοντίατρος έρχεται σε δίλημμα εάν υπάρχει η δυνατότητα τοποθέτησης εμφυτευμάτων σε ασθενή με περιοδοντίτιδα, καθώς έχει υποστηριχθεί πως η παρουσία περιοδοντίτιδας μπορεί να επηρεάσει την μακροχρόνια παραμονή των οδοντικών εμφυτευμάτων στη στοματική κοιλότητα.

Οι ασθενείς με περιοδοντίτιδα είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση περιεμφυτευματίτιδας, η οποία αποτελεί μια φλεγμονώδη νόσο που προσβάλλει τους ιστούς γύρω από το οδοντικό εμφύτευμα και οδηγεί στην καταστροφή τους και την απώλεια του εμφυτεύματος (108). Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας συχνά πραγματοποιούν πλημμελή στοματική υγιεινή και είναι πιθανό να μην επισκέπτονται τον οδοντίατρο όσο συχνά θα ήταν αναγκαίο. Αποτέλεσμα είναι εμφυτεύματα που έχουν τοποθετηθεί να είναι πολύ πιθανό να αναπτύξουν περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα αρχικά και περιεμφυτευματίτιδα αργότερα. Η περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα αντιστοιχεί στο στάδιο της ουλίτιδας και η περιεμφυτευματίτιδα σε αυτό της περιοδοντίτιδας. Χρέος του κλινικού οδοντίατρου είναι να αναγνωρίσει τα συμπτώματα της βλεννογονίτιδας, πριν εξελιχθεί σε περιεμφυτευματίτιδα, καθώς είναι ευκολότερα αντιμετωπίσιμη. Για τη διάγνωση απαραίτητη είναι η μέτρηση με περιοδοντικό ανιχνευτήρα του βάθους των θυλάκων γύρω από τα εμφυτεύματα. Μέτρηση μέχρι 3 mm και απουσία αιμορραγίας συμβαδίζει με υγεία των ιστών. Επίσης, η παρουσία εξιδρώματος και διαπύησης φανερώνει φλεγμονή των περιεμφυτευματικών ιστών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι απαραίτητο να εφαρμοστούν μέτρα για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Η θεραπεία της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας και περιεμφυτευματίτιδας περιλαμβάνει αφαίρεση της οδοντικής πλάκας και τρυγίας από την περιοχή, διακλυσμούς με χλωρεξιδίνη και αντιβιοτική κάλυψη, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν η συντηρητική θεραπεία

δεν έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα, ενδεχομένως να είναι αναγκαία η χειρουργική αντιμετώπιση, με αφαιρετικές ή αναπλαστικές τεχνικές, που όμως δεν έχουν πάντα προβλέψιμα αποτελέσματα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος. Είναι πολύ σημαντική επομένως η πρόληψη της εγκατάστασης περιεμφυτευματίτιδας στους ασθενείς αυτούς, η οποία μπορεί να γίνει όταν πραγματοποιούνται συχνοί επανέλεγχοι μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος (109).

Έρευνες έχουν δείξει πως η μικροβιακή χλωρίδα της περιοδοντίτιδας είναι παρόμοια με αυτή που βρίσκεται γύρω από εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα, ενώ υποστηρίζεται πως οι θύλακοι γύρω από τα δόντια σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα λειτουργούν σαν αποθήκες μικροβιακής πλάκας που οδηγεί τελικά στην εμφάνιση περιεμφυτευματίτιδας (110-112). Στις περισσότερες έρευνες υποστηρίζεται ο συσχετισμός του ιστορικού περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση περιεμφυτευματίτιδας (113-115). Ωστόσο, έχει αναφερθεί και η αντίθετη άποψη, δηλαδή πως στην περίπτωση που η περιοδοντίτιδα έχει θεραπευτεί, ο ασθενής έχει την ίδια πιθανότητα να παρουσιάσει περιεμφυτευματίτιδα με άτομο που δεν είχε περιοδοντίτιδα (116, 117).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν τη συσχέτιση των αυτόνοσων νοσημάτων του στόματος με την περιοδοντίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα των *Azizi* και *Rezaee* (2012) (118) μελετήθηκαν 32 ασθενείς με ομαλό λειχήνα και εκδηλώσεις στα ούλα και συγκρίθηκαν με 32 υγιή άτομα που δεν ανέφεραν ιστορικό ομαλού λειχήνα ή αποφλοιωτικής ουλίτιδας. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν ο δείκτης πλάκας, η αιμορραγία κατά την ανίχνευση με περιοδοντικό ανιχνευτήρα και η κλινική απώλεια πρόσφυσης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν στατιστικά σημαντική επιβάρυνση της περιοδοντικής υγείας στους ασθενείς με ομαλό λειχήνα σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό. Η εκτίμηση των συγγραφέων είναι πως η χειροτέρευση των περιοδοντικών δεικτών είναι πιθανό να οφείλεται τόσο στην δυσκολία αποτελεσματικής υγιεινής σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα, που οδηγεί στη συσσώρευση οδοντικής πλάκας, αλλά και στο γεγονός ότι συχνά οι ασθενείς αυτοί αποφεύγουν να επισκεφτούν τον οδοντίατρο, εξαιτίας της ενόχλησης που τους προκαλούν οι διαβρώσεις στο βλεννογόνο κατά την οδοντιατρική εξέταση (118). Οι *Ertugrul* και συν. (119) μελέτησαν την ύπαρξη μικροοργανισμών που προκαλούν περιοδοντίτιδα σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα και

συνέκριναν τα ποσοστά ανίχνευσης των μικροοργανισμών αυτών με τα ποσοστά που ανιχνεύονται σε υγιή άτομα. Στην έρευνά τους χρησιμοποίησαν 27 ασθενείς με ομαλό λειχήνα και 26 υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερα ποσοστά των μικροοργανισμών *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* και *T. denticola* στα άτομα που έπασχαν από ομαλό λειχήνα. Η ύπαρξη μεγαλύτερου αριθμού περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών μπορεί να ερμηνεύσει τα βαρύτερα συμπτώματα και την ταχύτερη εξέλιξη της περιοδοντίτιδας σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα. Η σχέση του αυτοάνοσου με την περιοδοντίτιδα, όπως υποστηρίζεται στη μελέτη αυτή, είναι πολύπλοκη, καθώς οι διαβρώσεις λόγω του λειχήνα εμποδίζουν τη στοματική υγιεινή και επιτείνουν την περιοδοντίτιδα, αλλά και η συσσώρευση οδοντικής πλάκας και μικροοργανισμών δεν επιτρέπει την επούλωση των βλαβών του βλεννογόνου και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος. Οι ερευνητές υποστηρίζουν πως οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί πιθανώς εμπλέκονται και στην αιτιοπαθογένεια του ομαλού λειχήνα (119). Σε συμφωνία με τα παραπάνω έρχεται και οι μελέτες των *Wang* και συν. (120, 121). Στην έρευνά τους υποστηρίχθηκε η πιθανή συσχέτιση των δύο νόσων, καθώς βρέθηκε υψηλότερη συγκέντρωση ιντερλευκίνης IL-17, μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που επάγει την έκκριση μεσολαβητών φλεγμονής, στον ορό ασθενών που έπασχαν από ομαλό λειχήνα και περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με αυτούς που έπασχαν μόνο από ομαλό λειχήνα (120, 121). Επιπροσθέτως, οι *Ramon-Fluixa* και συν. (122) συγκρίνοντας 90 ασθενείς με ομαλό λειχήνα και 52 υγιή άτομα βρήκαν στατιστικά σημαντικώς αυξημένο το δείκτη πλάκας στις πιο επιθετικές μορφές του ομαλού λειχήνα και στις περιπτώσεις που στα συμπτώματα εμπλέκονταν και τα ούλα. Ακόμα, βρέθηκε πως η εξέλιξη της περιοδοντίτιδας ήταν μεγαλύτερη στην ατροφική και διαβρωτική μορφή του ομαλού λειχήνα. Ωστόσο, απέτυχαν να αποδείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην απώλεια πρόσφυσης μεταξύ ασθενών με ομαλό λειχήνα και υγιή άτομα, ή μεταξύ ασθενών με ομαλό λειχήνα με και χωρίς εμπλοκή των ούλων. Πιθανή ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων είναι ο ομαλός λειχήνας να μην μπορεί από μόνος του να προκαλέσει περιοδοντική νόσο, αλλά η περιοδοντίτιδα να προκαλείται μόνο από τη δυσκολία στοματικής υγιεινής και τη συσσώρευση οδοντικής πλάκας (122). Τέλος, σε μελέτη 700 ασθενών με ομαλό λειχήνα βρέθηκε συμπτωματολογία των ούλων σε ποσοστό 48% (123).

Όσον αφορά στην πέμφιγα, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Σε μελέτη των *Thorat* και συν. (124), 50 ασθενείς με πέμφιγα και 50

υγιή άτομα εξετάστηκαν από έναν ερευνητή. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά, με τους ασθενείς που έπασχαν από πέμφιγα να εμφανίζουν υψηλότερους δείκτες πλάκας, βάθους θυλάκων και κλινικής απώλειας πρόσφυσης. Επίσης, η απώλεια πρόσφυσης ήταν μεγαλύτερη και οι θύλακοι βαθύτεροι όσο πιο σοβαρή ήταν η εκδήλωση της πέμφιγας (124). Παρομοίως, ο *Akman* και συν. (125), χρησιμοποιώντας το δείκτη για ανάγκη περιοδοντικής θεραπείας της κοινότητας (CPITN), έδειξε ότι η υγεία των περιοδοντικών ιστών ήταν επιβαρυνμένη σε ασθενείς με πέμφιγα. Ωστόσο, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της νόσου, της ύπαρξης διαβρώσεων στο βλεννογόνο τη στιγμή της περιοδοντικής εξέτασης και του δείκτη CPITN (125). Εκτός από την έμμεση επίδραση εξαιτίας της χειρότερης στοματικής υγιεινής, ενδεχομένως το αυτοάνοσο νόσημα να δρα και άμεσα στην επιτάχυνση της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών, αφού οι νόσοι έχουν πιθανώς ορισμένους κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς (8, 44).

Οι *Tricamo* και συν. (126) μελέτησαν την επίδραση που έχει το καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων στην υγεία του περιοδοντίου. Στην έρευνά τους χρησιμοποιήθηκαν 20 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη υποεπιθηλιακή δημιουργία φυσαλίδων, οι οποίοι συγκρίθηκαν ως προς τους περιοδοντικούς δείκτες με υγιή άτομα ανάλογης ηλικίας, φύλου και ιστορικού καπνίσματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου ουλικού δείκτη των ασθενών με πεμφιγοειδές σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Σε αυτό το σημείο αναφέρεται πως ο ουλικός δείκτης περιγράφει το χρώμα, τη σφριγηλότητα και την τάση για αιμορραγία των ούλων. Ωστόσο, απέτυχαν να βρουν συσχέτιση μεταξύ του αυτοάνοσου και του δείκτη πλάκας, της αιμορραγίας στην ανίχνευση, της νοσηρότητας, της προσβολής του σημείου διχασμού των ριζών και των υφιζήσεων. Παρόλα αυτά, ασθενείς που νοσούσαν από πεμφιγοειδές για πάνω από 5 χρόνια παρουσίαζαν μεγαλύτερες υφιζήσεις και πιο έντονη προσβολή του διχασμού των ριζών σε σύγκριση με άτομα που νοσούσαν λιγότερο από 5 χρόνια, γεγονός που δείχνει την πιθανή συσχέτιση της περιοδοντικής υγείας και με το χρόνο δράσης του αυτοάνοσου νοσήματος (126). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν οι *Schellinck* και συν. (127), οι οποίοι μελέτησαν 20 άτομα, 10 με καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων και 10 μάρτυρες, αξιολογώντας την περιοδοντική τους κατάσταση. Τα αποτελέσματα έδειξαν επιβαρυνμένο ουλικό δείκτη και περισσότερες γλωσσικές υφιζήσεις στους ασθενείς με πεμφιγοειδές, ενώ ο δείκτης πλάκας, η αιμορραγία κατά την ανίχνευση, οι προστομιακές υφιζήσεις και η κλινική απώλεια πρόσφυσης δεν

παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι συγγραφείς αποδίδουν τον αυξημένο ουλικό δείκτη περισσότερο στη φλεγμονώδη φύση του αυτοάνοσου νοσήματος, παρά στην εμφάνιση περιοδοντίτιδας (127).

Οι *Lo Russo* και συν. (128) μελέτησαν 12 ασθενείς με αποφλοιωτική ουλίτιδα, από τους οποίους οι 8 έπασχαν από ομαλό λειχήνα και οι 4 από καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία για το αυτοάνοσο νόσημα, αλλά ούτε και για περιοδοντίτιδα. Στην έρευνα συνέκριναν τους περιοδοντικούς δείκτες μεταξύ περιοχών του βλεννογόνου του στόματος που υπήρχε αποφλοίωση των ούλων και υγιών περιοχών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες που περιγράφουν το βάθος των θυλάκων, την κλινική απώλεια πρόσφυσης, την ύπαρξη οδοντικής πλάκας και την αιμορραγία κατά την ανίχνευση μεταξύ των περιοχών. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως πιθανώς η αποφλοιωτική ουλίτιδα να μην επηρεάζει τη δημιουργία θυλάκων και την κλινική απώλεια πρόσφυσης, όμως σημειώνουν πως είναι αναγκαία η μακροχρόνια μελέτη των ασθενών αυτών, καθώς τα αποτελέσματα της δράσης του αυτοάνοσου στους περιοδοντικούς ιστούς μπορεί να είναι εμφανή μόνο μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα (128). Στην ίδια έρευνα βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της ύπαρξης *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* σε διαβρώσεις ασθενών με ομαλό λειχήνα, ενώ δεν βρέθηκε η ίδια συσχέτιση στους ασθενείς που έπασχαν από καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων (129).

Οι *Al-Mutairi* και συν. (130) μελέτησαν τη σχέση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου με την περιοδοντίτιδα. Χρησιμοποιήθηκαν 25 ασθενείς με ερυθματώση λύκο και 50 υγιή άτομα, στους οποίους μελέτησαν την κλινική απώλεια πρόσφυσης, το βάθος των θυλάκων, την αιμορραγία κατά την ανίχνευση και τη ύπαρξη οδοντικής πλάκας. Οι συγγραφείς απέτυχαν να βρουν στατιστικά σημαντική διαφορά στους περιοδοντικούς δείκτες μεταξύ των δύο ομάδων, αν και βρέθηκε πως η περιοδοντική κατάσταση των ασθενών με λύκο στους οποίους είχε εμφανιστεί ρευματοειδής αρθρίτιδα ήταν χειρότερη από τους ασθενείς με ερυθματώδη λύκο που όμως δεν υπήρχε αρθρίτιδα (130). Αντιθέτως, σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Κινέζους ασθενείς, όπου συμμετείχαν 108 άτομα με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και 108 υγιή άτομα, βρέθηκε πως οι ασθενείς με ερυθματώδη λύκο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν από περιοδοντίτιδα σε σχέση με υγιή άτομα

παρόμοιας κοινωνικοοικονομικής και φαρμακευτικής κατάστασης (131). Η περιοδοντίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος έχουν ορισμένους κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, όπως αυξημένα επίπεδα βήτα 2 εξαρτημένη από την γλυκοπρωτεΐνη I αντικαρδιολιπίνη, τον υποδοχέα IgG Fc, και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (132, 133), γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την πιθανή συσχέτιση των δύο νόσων, παρότι τα αποτελέσματα των διάφορων ερευνών είναι αντικρουόμενα. Όσον αφορά στο πολύμορφο ερύθημα, δεν βρέθηκαν έρευνες που να έχουν μελετήσει τη συσχέτιση του με την εμφάνιση περιοδοντικών νόσων.

Τέλος, όπως έχει αναφερθεί, το σύνδρομο *Sjögren* οδηγεί τον ασθενή σε ξηροστομία. Είναι λογικό να υποθεθεί πως η κατάσταση αυτή δημιουργεί αναταραχή στη φυσιολογική χλωρίδα του στόματος και μπορεί να επηρεάσει τους περιοδοντικούς ιστούς. Παρόλα αυτά, οι περισσότερες έρευνες δεν βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου *Sjögren* και της εμφάνισης περιοδοντίτιδας (134-136).

Συμπερασματικά, από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει πως τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος επηρεάζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό τους περιοδοντικούς ιστούς, ανάλογα με τη φύση και τη βαρύτητα του αυτοάνοσου. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν συμμετέχουν στην εμφάνιση περιοδοντικής νόσου και ως εκ τούτου και περιεμφυτευματίτιδας, καθώς τα αποτελέσματα πολλών ερευνών είναι αντικρουόμενα.

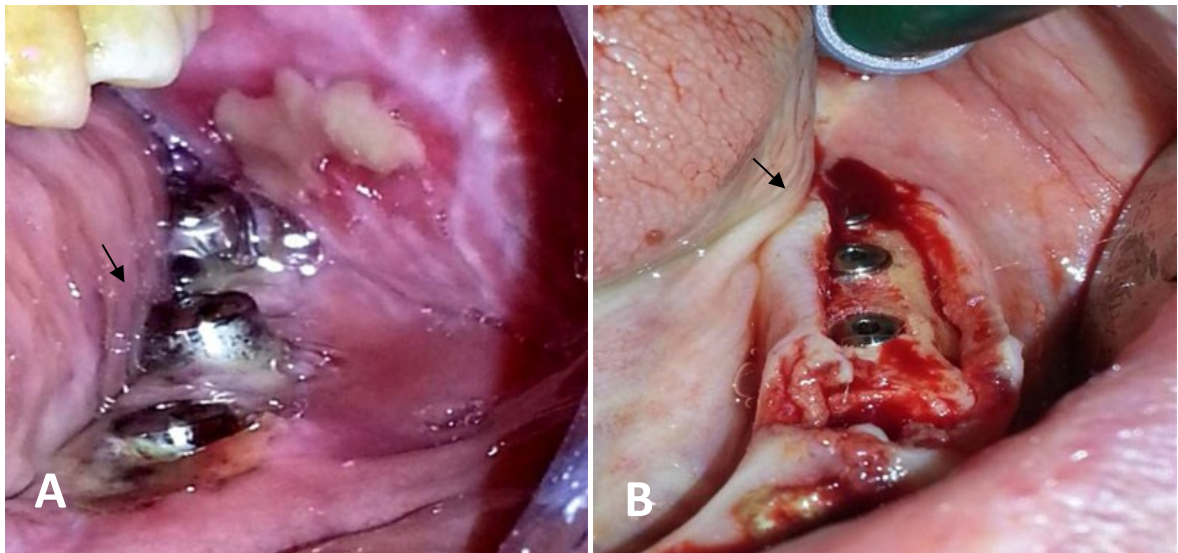
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, υπάρχει προβληματισμός αν είναι εφικτή η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος και με μακροχρόνια αποτελέσματα, καθώς πλήθος παραγόντων που σχετίζονται με το αυτοάνοσο είναι δυνατό να επηρεάσουν την οστεοενσωμάτωση ή τη διατήρηση του εμφυτεύματος στο στόμα του ασθενή. Στη βιβλιογραφία υπάρχει περιορισμένος αριθμός ερευνών που ασχολείται με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος και κυρίως οι μελέτες αποτελούν case reports. Η πιο μελετημένη περίπτωση είναι η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από ομαλό λειχήνα, ενώ δεν βρέθηκαν μελέτες που να αφορούν ασθενείς με πεμφιγοειδές στους οποίους έγινε τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων.

7.1. Ομαλός Λειχήνας

Οι περισσότερες έρευνες που αφορούν στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα δεν αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ του αυτοάνοσου και της αποτυχίας του εμφυτεύματος. Πιο αναλυτικά, οι *Czerninski* και συν. (137) στη μελέτη τους χρησιμοποίησαν 14 ασθενείς με ομαλό λειχήνα και οδοντικά εμφυτεύματα, οι οποίοι ήταν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον ένα έτος, και συγκρίθηκαν με 15 ασθενείς με ομαλό λειχήνα και παρόμοια ηλικία, που όμως δεν έφεραν εμφυτεύματα. Στην έρευνα συμμετείχαν μόνο ασθενείς στους οποίους τα εμφυτεύματα είχαν τοποθετηθεί τουλάχιστον 6 μήνες πριν την καταγραφή των ευρημάτων, προκειμένου να αποφευχθεί να προστεθούν περιστατικά με επιδείνωση των συμπτωμάτων του λειχήνα που σχετίζονταν με την πραγματοποίηση του χειρουργείου. Στα αποτελέσματα υπήρχαν λειχηνοειδείς αντιδράσεις αποκλειστικά στους ιστούς γύρω από το εμφύτευμα σε έναν ασθενή, αντιδράσεις στα ούλα γύρω από το εμφύτευμα αλλά και σε άλλα σημεία σε 6 ασθενείς, ενώ σε 7 ασθενείς συμπτώματα του αυτοάνοσου υπήρχαν μόνο σε περιοχές μακριά από το εμφύτευμα. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η επιτυχία του εμφυτεύματος ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία ομαλού λειχήνα, όμως και πως η ύπαρξη οδοντικών εμφυτευμάτων δεν επηρεάζει την κατανομή των συμπτωμάτων του αυτοάνοσου νοσήματος (137). Οι *Hernandez* και συν. (138) μελέτησαν 36 άτομα, 18 ασθενείς με ομαλό λειχήνα και 18 υγιή άτομα, στους οποίους τοποθετήθηκαν 56 και 62 οδοντικά εμφυτεύματα αντίστοιχα. Η μελέτη των αποτελεσμάτων έδειξε πως δεν υπάρχει

συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ομαλού λειχήνα και της αποτυχίας των εμφυτευμάτων, αν και η ύπαρξη αποφλοιωτικής ουλίτιδας ως σύμπτωμα του ομαλού λειχήνα φαίνεται να αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης περιεμφυτευματίτιδας σε σχέση με τους ασθενείς με ομαλό λειχήνα χωρίς αποφλοιωτική ουλίτιδα, για αυτό και θα πρέπει να δίνεται η απαραίτητη προσοχή στις συνεδρίες επανεξέτασης (138) (**Εικόνα 7**). Οι López-Jornet και συν. (139) στην έρευνά τους μελέτησαν τρεις ομάδες των 16 ατόμων η κάθε μία. Την πρώτη ομάδα αποτελούσαν ασθενείς με ομαλό λειχήνα στους οποίους είχαν τοποθετηθεί οδοντικά εμφυτεύματα, στην δεύτερη ομάδα ασθενείς με ομαλό λειχήνα που όμως δεν είχαν εμφυτεύματα και στην Τρίτη ομάδα συμμετείχαν υγιή άτομα που έφεραν οδοντικά εμφυτεύματα. Τα άτομα των τριών ομάδων είχαν παρόμοια ηλικία και συνήθειες στοματικής υγιεινής και υπήρχε ομοιογένεια στο φύλο. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς της πρώτης και της τρίτης ομάδας ως προς την εμφάνιση περιεμφυτευματίτιδας, απώλεια φατνιακού οστού, πόνου στην επίκρουση, αιμορραγία στην ανίχνευση με περιοδοντικό ανιχνευτήρα και κινητικότητα. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως η ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη όταν είχε γίνει τοποθέτηση εμφυτευμάτων ανάμεσα στους ασθενείς με ομαλό λειχήνα, ενώ ακόμα υποστηρίχθηκε πως η τοποθέτηση εμφυτευμάτων δεν επιδεινώνει τα συμπτώματα του ομαλού λειχήνα (139).



Εικόνα 7. Α) Αποτυχημένα οδοντικά εμφυτεύματα που απαιτούν αφαίρεση σε ασθενή με ενεργό ομαλό λειχήνα, **Β)** επανατοποθέτηση εμφυτευμάτων μετά την φαρμακευτική θεραπεία και την αποδρομή των συμπτωμάτων (τροποποιημένη από Aboushelib και Elsafi (2017) (140)).

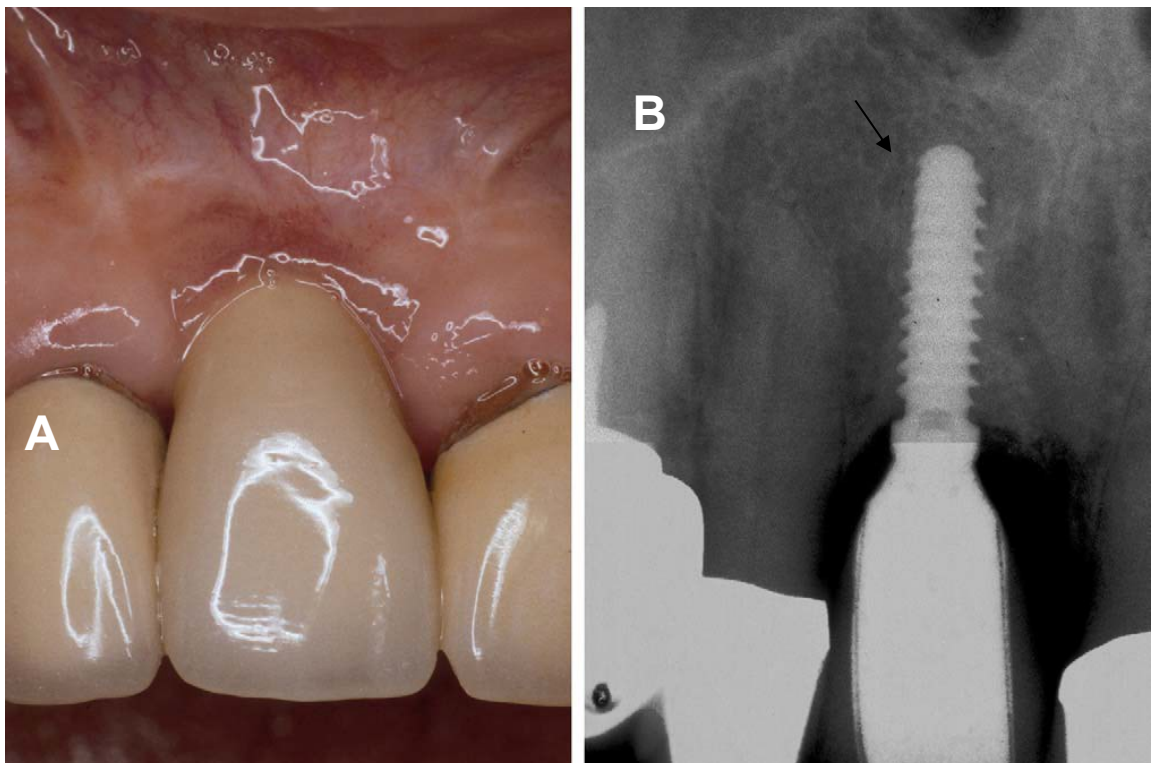
Σε μία άλλη έρευνα μελετήθηκαν τρεις ασθενείς με ομαλό λειχήνα. Στον πρώτο ασθενή, η εμφάνιση του λειχήνα έγινε 10 χρόνια μετά την τοποθέτηση δύο εμφυτευμάτων. Τα ούλα γύρω από τα εμφυτεύματα εμφάνισαν συμπτώματα συμβατά με περιεμφυτευματίτιδα, με ανάπτυξη θυλάκων 8 και 10mm γύρω από τα εμφυτεύματα. Οι θύλακοι αντιμετωπίστηκαν με περιοδοντική χειρουργική και μειώθηκαν σε 4 με 5mm. Στα επόμενα χρόνια τοποθετήθηκαν άλλα δύο εμφυτεύματα, σε διαφορετικές περιοχές του στόματος. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, ο βλεννογόνος ήταν ιδιαίτερα εύθρυπτος και οδήγησε στη δημιουργία διαβρώσεων στην περίοδο επούλωσης μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων. Ωστόσο, η επούλωση ήταν τελικά φυσιολογική, αν και λίγο καθυστερημένη. Ο δεύτερος ασθενής έπασχε από ομαλό λειχήνα 12 χρόνια πριν την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Λόγω έλλειψης επαρκούς ποσότητας οστού, 7 μήνες πριν την τοποθέτηση του εμφυτεύματος τοποθετήθηκε αυτογενές οστικό μόσχευμα. Στην επανεξέταση του ασθενή 3 χρόνια μετά την χειρουργική τοποθέτηση του εμφυτεύματος υπήρξε μικρή απορρόφηση του φατνιακού οστού γύρω από το εμφύτευμα και ελαφριά φλεγμονή των ούλων. Ο τρίτος ασθενής που μελετήθηκε έπασχε από ομαλό λειχήνα ατροφικής μορφής, του οποίου η διάγνωση είχε γίνει περισσότερο από 20 χρόνια πριν. Τα τελευταία 8 χρόνια ο ασθενής ήταν ελεύθερος συμπτωμάτων. Ο ασθενής έφερε 5 οδοντικά εμφυτεύματα, τα οποία δεν τοποθέτησε ο ερευνητής. Η κλινική εξέταση του ασθενή έδειξε ελαφριά ερυθρότητα των ιστών γύρω από τα εμφυτεύματα, χωρίς άλλα συμπτώματα. Δεν υπήρχαν θύλακοι γύρω από τα εμφυτεύματα, ενώ η οριζόντια απορρόφηση του φατνιακού οστού ήταν επουσιώδης. Ο συγγραφέας καταλήγει πως είναι εφικτή η αποκατάσταση ελλειπόντων δοντιών με εμφυτεύματα σε ασθενείς με ασυμπτωματικό ομαλό λειχήνα, ωστόσο είναι αναγκαίο να πραγματοποιούνται συχνοί επανέλεγχοι από τον οδοντίατρο (141) (**Εικόνα 9,10 και 11**).



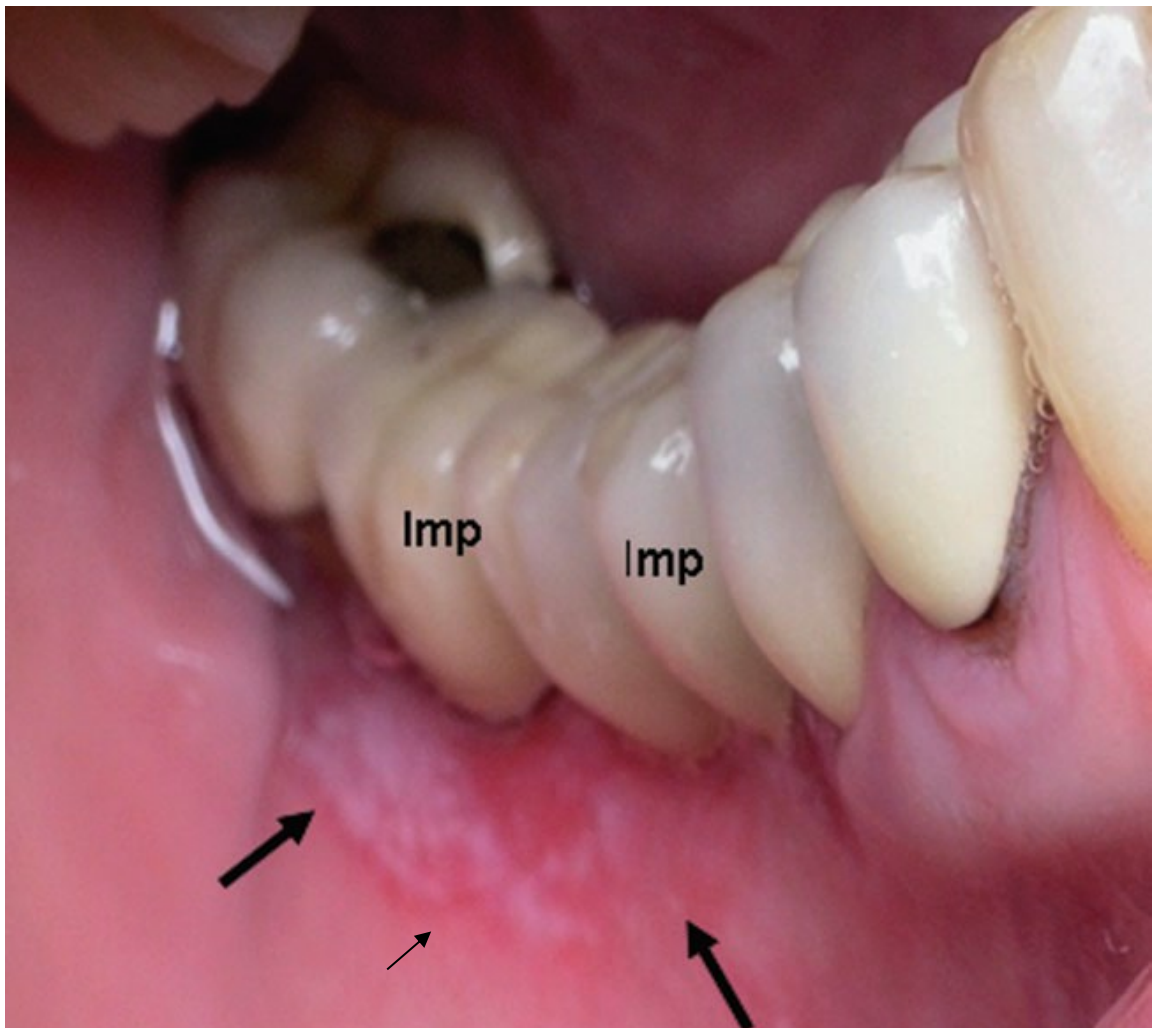
Εικόνα 8. Ασθενής με ομαλό λειχήνα και εμφυτεύματα που θα στηρίξουν ολική οδοντοστοιχία (τροποποιημένο από López-Jornet et al. (2014) (139)).

Επίσης, ένα άλλο θέμα που έχει απασχολήσει τη βιβλιογραφία είναι η σταθεροποίηση ολικής οδοντοστοιχίας με εμφυτεύματα σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα (**Εικόνα 8**). Η τοποθέτηση ολικής οδοντοστοιχίας και ιδιαίτερα στην κάτω γνάθο, μπορεί να είναι προβληματική, εξαιτίας της απορρόφησης της γνάθο που συμβαίνει μετά την απώλεια των φυσικών δοντιών. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι η οδοντοστοιχία να μην έχει την απαραίτητη επιφάνεια προκειμένου να είναι σταθερή η έδρασή της και να κινείται, δυσκολεύοντας την ομιλία και τη μάσηση. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με ομαλό λειχήνα, η απλή επαφή της οδοντοστοιχίας και κυρίως όταν δεν εφαρμόζει σωστά, με τον ήδη ερεθισμένο βλεννογόνο προκαλεί δυσφορία στον ασθενή. Οι μορφές του ομαλού λειχήνα που επηρεάζονται περισσότερο από τις ολικές οδοντοστοιχίες είναι η διαβρωτική, η ατροφική και η πομφολυγώδης. Οποιαδήποτε πίεση ασκείται από την οδοντοστοιχία στο βλεννογόνο κατά τη μάσηση ή τις διάφορες παραλειειτουργικές κινήσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας προκαλεί ιδιαίτερο πόνο στον ασθενή. Ως εκ τούτου, πολύ συχνά οι ασθενείς με ομαλό λειχήνα αποφεύγουν να χρησιμοποιούν τις ολικές οδοντοστοιχίες τους, ενώ οι περιπτώσεις που οι οδοντοστοιχίες είναι λειτουργικές αφορούν ασθενείς στους οποίους γίνονται πολύ

συχνοί επανέλεγχοι και τροποποιήσεις στις οδοντοστοιχίες από τον οδοντίατρο. Έχει υποστηριχθεί πως η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ολικών οδοντοστοιχιών σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα. Ο *Esposito* και συν. (142) στην έρευνά τους μελέτησαν δύο ασθενείς με ομαλό λειχήνα μεγάλης βαρύτητας, στους οποίους τοποθετήθηκαν από δύο εμφυτεύματα, προκειμένου να βελτιώσουν την έδραση της ολικής τους οδοντοστοιχίας. Η μία ασθενής εκτός από ομαλό λειχήνα, έπασχε και από σύνδρομο *Sjögren*. Πριν την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και οι δύο ασθενείς φορούσαν ολική οδοντοστοιχία, όμως υπέφεραν από συχνές εξάρσεις διαβρώσεων, οι οποίες ήταν ιδιαίτερα επώδυνες. Μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση της άνεσης στην εφαρμογή και χρήση της ολικής οδοντοστοιχίας, ενώ τα περιστατικά αναζωπύρωσης των διαβρώσεων στα όρια επαφής της οδοντοστοιχίας είχαν μειωθεί αισθητά. Επίσης, ο αριθμός των νέων συνεδριών με τον οδοντίατρο για αναπροσαρμογή των οδοντοστοιχιών μειώθηκε, καθώς οι οδοντοστοιχίες ήταν λειτουργικές και εδράζονταν σωστά για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Τέλος, και οι δύο ασθενείς ανέφεραν βελτίωση της ικανότητας της μάσησης και μείωση του πόνου στο βλεννογόνο (142).



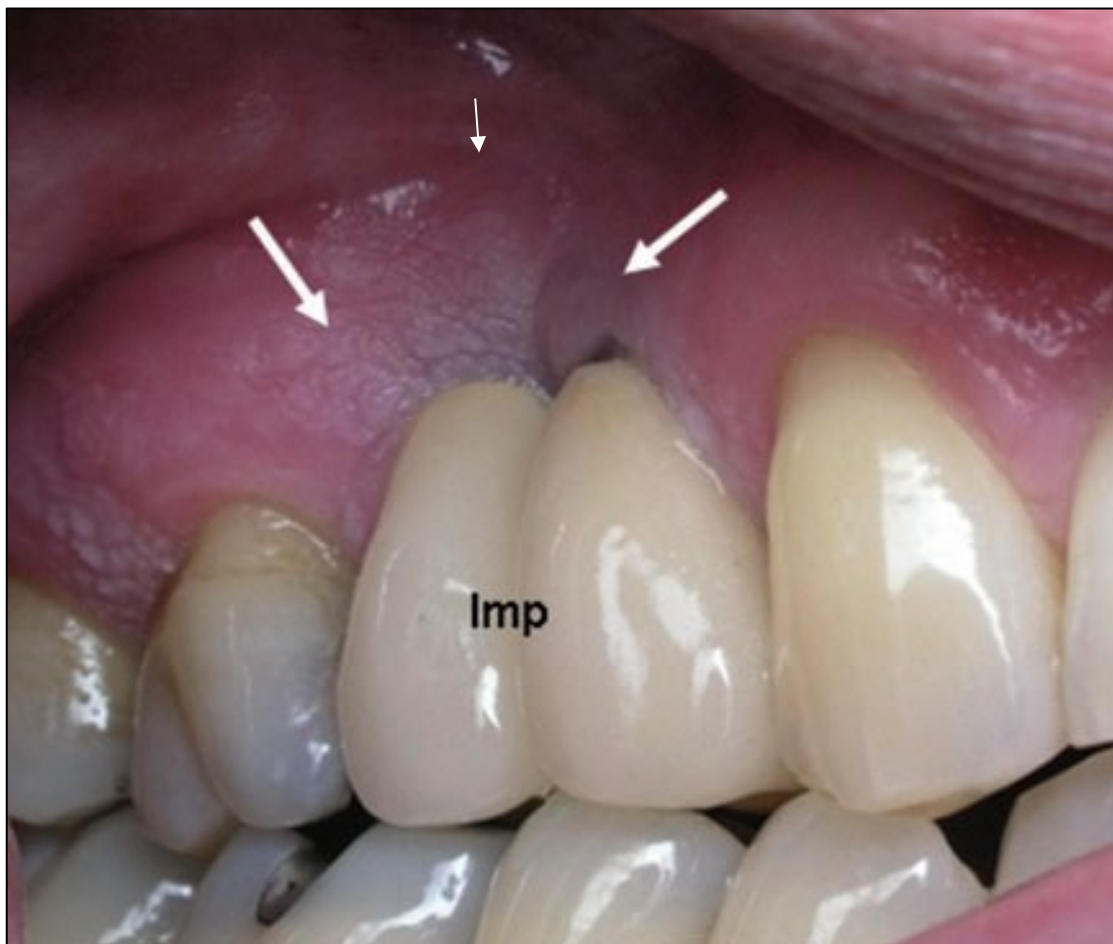
Εικόνα 9. A) Ατροφικός ομαλός λειχήνας, B) Ακτινογραφία του εμφυτεύματος που φαίνεται στην εικόνα A (τροποποιημένο από *Reichart* (2006) (141)).



Εικόνα 10. Εκδηλώσεις του ομαλού λειχήνα στους περιεμφυτευματικούς ιστούς. Imp: εμφύτευμα (τροποποιημένο από Czerninski et al. (2013) (137)).

Είναι γνωστό πως ο ομαλός λειχήνας θεωρείται δυνητικά προκαρκινική κατάσταση. Η συχνότητα εμφάνισης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς που πάσχουν από ομαλό λειχήνα είναι λιγότερο από 1% και πιο συχνό στις γυναίκες (143, 144). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στους ιστούς γύρω από οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα, αν και η συχνότητα είναι μικρή (145). Όταν το καρκίνωμα εμφανίζεται σε αυτή τη θέση, είναι δυνατό να γίνει εσφαλμένη διάγνωση περιεμφυτευματίτιδας, καθώς η απορρόφηση οστού, η φλεγμονή και η καταστροφή των μαλακών ιστών της περιοχής είναι κοινή στις δύο καταστάσεις, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της κακοήθειας. Ως αποτέλεσμα, είναι δυνατό η διάγνωση και θεραπεία για το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα να καθυστερήσει, με σοβαρές συνέπειες στην εξέλιξη του και την επιβίωση του ασθενή (146). Προτείνεται, λοιπόν, σε ασθενείς που σχετίζονται με παράγοντες κινδύνου για ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, όπως οι

ασθενείς που πάσχουν από ομαλό λειχήνα, να γίνεται συχνός επανέλεγχος των εμφυτευμάτων και περιπτώσεις περιεμφυτευματίτιδας που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να εκτελείται βιοψία, προκειμένου να αποκλειστεί κακοήθης μεταλλαγή. Οι *Czerninski* και συν. (147) στην έρευνά τους αναφέρουν δύο περιπτώσεις ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος γύρω από εμφυτεύματα. Οι δύο ασθενείς είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για καρκίνο στόματος. Ο πρώτος έπασχε από ομαλό λειχήνα και ήταν βαρύς καπνιστής και ο δεύτερος στο παρελθόν έπασχε από καρκίνο στόματος και εντέρου (147). Ο *Block* και συν. (148) αναφέρουν την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος που οδήγησε στην απώλεια περιεμφυτευματικού οστού σε ασθενή που στο παρελθόν έπασχε από μυρμηκιώδες καρκίνωμα στην περιοχή των εμφυτευμάτων (148). Ωστόσο, όλες οι έρευνες συμφωνούν πως τα οδοντικά εμφυτεύματα δεν συνδέονται με την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος *de novo*.



Εικόνα 11. Επιθηλιακές βλάβες εξαιτίας του ομαλού λειχήνα στους περιεμφυτευματικούς ιστούς. Imp.: εμφύτευμα (τροποποιημένο από *Czerninski et al. (2013) (137)*).

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο ομαλός λειχήνας δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αποτυχία οδοντικών εμφυτευμάτων. Αιτίες πιθανής αποτυχίας των εμφυτευμάτων σε αυτούς τους ασθενείς είναι η κακή στοματική υγιεινή, η ποιότητα του φατνιακού οστού και η πιθανή οστική καταστροφή από την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος γύρω από το εμφύτευμα. Η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων προτείνεται να πραγματοποιείται μόνο στις φάσεις ύφεσης της νόσου (149) (Πίνακας 4).

Συγγραφείς	Πληθυσμός	Αριθμός εμφυτευμάτων	Αποτελέσματα
Czerninski et al (137)	14 ασθενείς με ΟΛ και εμφυτεύματα και 15 ασθενείς με ΟΛ χωρίς εμφυτεύματα	54	Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ΟΛ και της επιτυχίας των εμφυτευμάτων
Hernández et al (138)	18 ασθενείς με ΟΛ και 18 υγιή άτομα	56 62	Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ΟΛ και της επιτυχίας των εμφυτευμάτων
López-Jornet et al (139)	16 ασθενείς με ΟΛ και εμφυτεύματα, 16 ασθενείς με ΟΛ χωρίς εμφυτεύματα, 16 υγιή άτομα με εμφυτεύματα	56-50	Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ΟΛ και της περιεμφυτευματίτιδας
Reichart (141)	3 ασθενείς με ΟΛ	10	Οι ασθενείς με ΟΛ μπορούν να λάβουν εμφυτεύματα
Esposito et al (142)	2 ασθενείς με ΟΛ και ολικές οδοντοστοιχίες	4	Αποδοτικότερη μάσηση και λιγότερες αναζωπυρώσεις του ΟΛ μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων

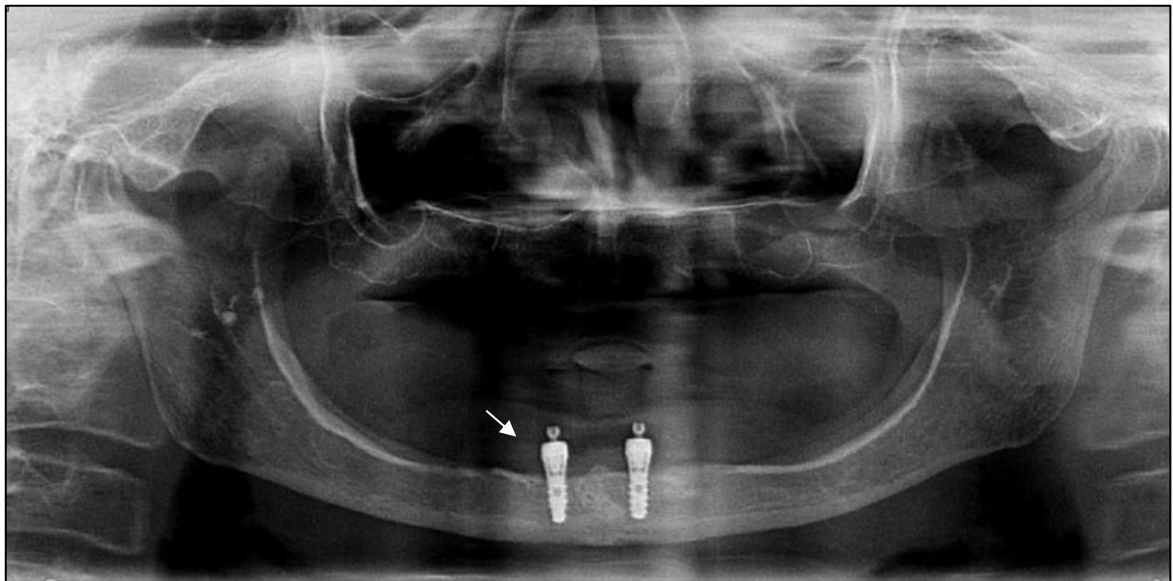
Πίνακας 4. Συσχέτιση οδοντικών εμφυτευμάτων με την ύπαρξη ομαλού λειχήνα.

7.2. Πέμφιγα

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με πέμφιγα είναι ελάχιστες. Συγκεκριμένα, βρέθηκε μόνο μία μελέτη που αναφέρεται στη στοματική αποκατάσταση ασθενούς με ολική οδοντοστοιχία υποστηριζόμενη από εμφυτεύματα, ενώ δεν υπάρχουν έρευνες στις

οποίες να μελετάται η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων ή πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Οι Altin και συν. (150) μελέτησαν την περίπτωση μίας γυναίκας 70 ετών, η οποία είχε στο παρελθόν διαγνωστεί με πέμφιγα. Η ασθενής προσήλθε στην Οδοντιατρική Σχολή της Κωνσταντινούπολης, στο τμήμα Στοματικής Χειρουργικής, παραπονούμενη για πόνο στο στοματικό βλεννογόνο, που έμοιαζε να είναι αποτέλεσμα κακής εφαρμογής της ολικής της οδοντοστοιχίας. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν πομφόλυγες, επώδυνες διαβρώσεις του στοματικού βλεννογόνου και θετικό σημείο Nikolsky. Πραγματοποιήθηκε βιοψία, άμεσος και έμμεσος ανοσοφθορισμός, που επιβεβαίωσαν την ύπαρξη πέμφιγας. Στην ασθενή χορηγήθηκαν συστηματικά και τοπικά κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη και μυκοστατίνη για την αντιμετώπιση της καντιντίασης που είχε αναπτυχθεί. Στο μέλλον, η ασθενής επανήλθε με αναζωπύρωση των συμπτωμάτων της πέμφιγας, ενώ παράλληλα είχε εγκατασταθεί και οστεοπόρωση. Μετά τη νοσηλεία της στο νοσοκομείο για 4 μήνες, η θεραπεία της ασθενούς συνεχίστηκε με σχετικά χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (prednisone 4mg/day) για συντήρηση. Η στοματική εξέταση έδειξε ατροφία του στοματικού βλεννογόνου και κακή εφαρμογή της ολικής οδοντοστοιχίας της κάτω γνάθου, η οποία ήταν αρκετά απορροφημένη. Αποφασίστηκε η κατασκευή καινούριας ολικής οδοντοστοιχίας της κάτω γνάθου, η οποία θα υποστηριζόταν από δύο οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα με ball attachments. Πριν την χειρουργική τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, η δόση των κορτικοστεροειδών αυξήθηκε σταδιακά από 4 σε 16mg, προκειμένου να αποφευχθεί καταστολή των επινεφριδίων και έντονη αντιδραστική φλεγμονώδης απάντηση. Τοποθετήθηκαν δύο οδοντικά εμφυτεύματα στην πρόσθια περιοχή μεταξύ των γενειακών τρημάτων της κάτω γνάθου, όπου το οστό είναι καλύτερης ποιότητας σε σχέση με τις οπίσθιες περιοχές και η ασθενής καλύφθηκε με αντιβιοτική θεραπεία για 5 ημέρες. Δυσκολία υπήρξε κατά την προσπάθεια κάλυψης των εμφυτευμάτων και συρραφής του τραύματος, καθώς ο βλεννογόνος ήταν ιδιαίτερα εύθρυπτος εξαιτίας της ακανθόλυσης που προκαλεί η πέμφιγα. Τα ράμματα αφαιρέθηκαν μια εβδομάδα αργότερα και η επούλωση πραγματοποιήθηκε κανονικά. Τρεις μήνες αργότερα λήφθηκαν τα αποτυπώματα και κατασκευάστηκε η καινούρια ολική οδοντοστοιχία, η οποία υποστηριζόταν από τα δύο εμφυτεύματα. Η παρακολούθηση της ασθενούς γινόταν ανά εξάμηνο. Μετά από 32 μήνες η μέση απορρόφηση του φατνιακού οστού γύρω από τα εμφυτεύματα ήταν ικανοποιητική (0.9mm). Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από πέμφιγα μπορεί να

έχει δυσκολίες, οι οποίες σχετίζονται με την ευθρυπτότητα του στοματικού βλεννογόνου, αλλά και τη φαρμακευτική θεραπεία των ασθενών αυτών, η οποία επηρεάζει την ποιότητα του φατνιακού οστού. Επίσης, η απορρόφηση του φατνιακού οστού, η οποία συμβαίνει φυσιολογικά μετά την απώλεια των δοντιών με την πάροδο του χρόνου, οδηγεί σε ιδιαίτερα λεπτό, ατροφικό βλεννογόνο που καλύπτει το απορροφημένο οστό. Η εφαρμογή ολικής οδοντοστοιχίας στην περίπτωση αυτή είναι δύσκολη, καθώς συνεχώς ο βλεννογόνος τραυματίζεται από την πίεση. Ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από πέμφιγα, η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται και η παραμικρή πίεση του βλεννογόνου οδηγεί σε επώδυνη αναζωπύρωση των συμπτωμάτων της νόσου. Τα οδοντικά εμφυτεύματα είναι δυνατό να λύσουν το πρόβλημα αυτό, καθώς η οδοντοστοιχία δεν θα στηρίζεται πλέον μόνο στην απορροφημένη ακρολοφία και θα είναι περισσότερο άνετη και σταθερή. Τέλος, οι συγγραφείς αναφέρουν πως η ασθενής εμφάνιζε λιγότερο συχνά και πιο περιορισμένα σε έκταση συμπτώματα της πέμφιγας στη στοματική κοιλότητα μετά την αποκατάσταση με τα οδοντικά εμφυτεύματα (150) (**Εικόνα 12**).



Εικόνα 12. πανοραμική ακτινογραφία ασθενούς με πέμφιγα στον οποίο θα τοποθετηθεί επιεμφυτευματική ολική οδοντοστοιχία (τροποποιημένο από *Altin et al (2013) (150)*).

7.3. Πομφολυγώδης Επιδερμόλυση

Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση είναι η τρίτη πιο μελετημένη περίπτωση αποκατάστασης της σύγκλεισης με εμφυτεύματα ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα στόματος, παρότι η πομφολυγώδης επιδερμόλυση είναι σπάνια νόσος (13). Οι ασθενείς αυτοί, όπως προαναφέρθηκε,

παρουσιάζουν μεταξύ άλλων βλατίδες και πομφόλυγες στο βλεννογόνο του στόματος και τον οισοφάγο, με αποτέλεσμα συχνά να δημιουργείται στένωση στο ανώτερο ένα τρίτο του οισοφάγου και να προκαλείται δυσφαγία (151). Ταυτόχρονα, συχνά παρατηρείται μικροστομία και ελάχιστο άνοιγμα στόματος, αγκυλογλωσσία, αλλά και υποπλασία της αδαμαντίνης των δοντιών (152). Όλα αυτά συντελούν στην εύκολη καταστροφή των φυσικών δοντιών και την ανάγκη για προσθετική αποκατάσταση. Η τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων σε αυτούς τους ασθενείς έχει το πλεονέκτημα πως είναι δυνατή η προσθετική αποκατάσταση με ακίνητη εργασία, αντί για μερική ή ολική κινητή οδοντοστοιχία. Η ακίνητη αποκατάσταση επιτρέπει καλύτερη μάσηση και λιοτρίβηση της τροφής, αποφεύγοντας τον τραυματισμό του βλεννογόνου του οισοφάγου από μη επαρκώς μασημένη τροφή και επομένως δημιουργία καινούριων πομφόλυγων. Σε πρόσφατη έρευνα, οι *Letelier* και συν. (2016) (153) τοποθέτησαν 6 εμφυτεύματα στην άνω γνάθο ασθενούς με σοβαρών συμπτωμάτων πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Οι συγγραφείς προτείνουν τη συνεχή ενυδάτωση των χειλέων και του στοματικού βλεννογόνου με υγρή Vaseline κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, προκειμένου να αποφευχθεί τραυματισμός του βλεννογόνου και δημιουργία επώδυνων πομφόλυγων. Για τον ίδιο λόγο, προτείνουν και η χρήση χειρουργικής αναρρόφησης να γίνεται με προσοχή και μόνο σε επαφή με το οστό και όχι το βλεννογόνο, αφού πολύ εύκολα θα μπορούσε να τραυματιστεί από την πίεση. Οι προτάσεις αυτές έρχονται σε συμφωνία με την έρευνα των *Peñarrocha* και συν. (2007) (154). Για την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, ο *Letelier* χρησιμοποίησε μόνο ένα τρύπανο, χωρίς εκτόξευση φυσιολογικού ορού, για τη δημιουργία ενός μικρού φρεατίου, που θα επέτρεπε την πραγματοποίηση οστεοτομίας μικρής διαμέτρου, αφού η συμβατική τεχνική θα μπορούσε να καταστρέψει την υπολειπόμενη φατνιακή ακρολοφία. Μεταχειρουργικά, η επούλωση των μαλακών ιστών πραγματοποιήθηκε κανονικά και 6 μήνες αργότερα έγινε η φόρτιση των εμφυτευμάτων και κατασκευάστηκε η ακίνητη προσθετική εργασία, η οποία αποτελούνταν από 6 στήριγματα και 4 γεφυρώματα αποκαθιστώντας όλη την άνω γνάθο. Τρία χρόνια αργότερα, τα 6 εμφυτεύματα της άνω γνάθου ήταν επιτυχή και η ασθενής προχώρησε στην αποκατάσταση της κάτω γνάθου με 5 εμφυτεύματα (153).

Οι *Peñarrocha-Oltra* και συν. (2012) (155) μελέτησαν για πρώτη φορά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση ταυτόχρονα με οστικό μόσχευμα. Στην έρευνα συμμετείχαν 4 ασθενείς, στους

οποίους τοποθετήθηκαν συνολικά 23 εμφυτεύματα. Όλοι οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν αγκυλογλωσσία, μικροστομία και πολυάριθμες τερηδονικές κοιλότητες. Η τεχνική τοποθέτησης των εμφυτευμάτων ήταν συνδυασμός τρυπανισμού και οστεοτομίας, για να διαφυλαχθεί η ακεραιότητα του οστού και να μεγιστοποιηθεί η πρωταρχική σταθερότητα των εμφυτευμάτων. Όταν μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων ήταν εμφανείς οι σπείρες των εμφυτευμάτων, αυτές καλύφθηκαν με αυτόλογο ή συνθετικό οστικό μόσχευμα. Το αυτόλογο οστικό μόσχευμα συγκεντρώθηκε κατά τον τρυπανισμό για τη δημιουργία των φρεατίων. Τα μόσχευμα καλύφθηκαν με απορροφήσιμη μεμβράνη κολλαγόνου και σε μία περίπτωση με μη απορροφήσιμη ενισχυμένη με τιτάνιο μεμβράνη. Τέλος, οι ασθενείς καλυφθήκαν με αντιβίωση για 7 ημέρες. Στην επανεξέταση που πραγματοποιήθηκε 12 μήνες μετά, όλα τα εμφυτεύματα ήταν επιτυχή. Στους ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση προτείνεται η αναισθησία να είναι τοπική, καθώς κατά τους χειρισμούς για ολική αναισθησία είναι εύκολα να τραυματιστεί ο βλεννογόνο από τη διασωλήνωση (155). Οι *Larrazabal-Morón* και συν. (156) επίσης μελέτησαν την τοποθέτηση μόσχευμάτων κατά την εμφυτευματική αποκατάσταση σε ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Οι συγγραφείς τοποθέτησαν αυτόλογο οστικό block από την οπισθογόμφια περιοχή της γνάθου. Ταυτόχρονα με την τοποθέτηση του μόσχευματος, έγινε και η χειρουργική τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, με επιτυχία. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι πως αποφεύγεται η ταλαιπωρία του ασθενούς με δεύτερο χειρουργείο, στο οποίο θα τοποθετηθούν τα εμφυτεύματα και θα οδηγήσει πάλι στη δημιουργία πομφόλυγων από τους μικροτραυματισμούς. Ωστόσο, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η επίτευξη αρχικής σταθερότητας στα εμφυτεύματα. Σε διαφορετική περίπτωση, θα πρέπει να μελετηθεί η ανάγκη τοποθέτησης των εμφυτευμάτων σε δεύτερο χρόνο (156). Οι *Peñarrocha-Diago* και συν. (157) στην έρευνά τους τοποθέτησαν 15 εμφυτεύματα σε 4 ασθενείς, για την κατασκευή επιεμφυτευματικών ολικών οδοντοστοιχιών με επιτυχία. Οι συγγραφείς προτείνουν την εφαρμογή τοπικής αναισθησίας, την αποφυγή πίεσης στο στοματικό βλεννογόνο, συμπεριλαμβανομένης της πίεσης που προκαλεί η χειρουργική αναρρόφηση και σαφείς, σταθερές χειρουργικές τομές, προκειμένου να διευκολυνθεί η αναπέταση και επανατοποθέτηση του κρημνού, αφού οι χειρισμοί με τον αποκολλητήρα είναι δυνατό να ευνοήσουν την δημιουργία πομφόλυγων. Τέλος, στην περίπτωση που κατά τη διάρκεια του χειρουργείου παρατηρηθούν αιμορραγικές πομφόλυγες, οι συγγραφείς προτείνουν να γίνει παροχέτευση με ψαλίδι, ώστε να σταματήσει η

ανάπτυξή τους (157). Παρομοίως, οι *Penarrocha* και συν. (2007) (154) τοποθέτησαν 27 εμφυτεύματα σε τρεις ασθενείς, 15 στην άνω γνάθο και 12 στην κάτω γνάθο, με 97,9% επιτυχία, καθώς μόνο ένα εμφύτευμα στην άνω γνάθο απέτυχε. Οι συγγραφείς επίσης προτείνουν τοπική αναισθησία, με έγχυση του αναισθητικού με ιδιαίτερα αργό ρυθμό, ώστε να αποφευχθεί ο αποχωρισμός των ιστών από την πίεση του υγρού και ο σχηματισμός πομφόλυγων. Όλα τα εμφυτεύματα τοποθετήθηκαν στην πρόσθια περιοχή των γνάθων, καθώς η μικροστομία δεν επέτρεπε οδοντιατρική παρέμβαση στις οπίσθιες περιοχές. Επανεξέταση των ασθενών έγινε έναν και τρεις μήνες μετεγχειρητικά και μετά κάθε εξάμηνο. Ο βλεννογόνος γύρω από τα εμφυτεύματα ήταν ικανοποιητικός σε όλους τους ασθενείς και δεν παρατηρήθηκε δημιουργία πομφόλυγων γύρω από τα εμφυτεύματα (154). Παρόμοια ποσοστά επιτυχίας παρουσιάστηκαν σε μία άλλη έρευνα, στην οποία τοποθετήθηκαν 38 οδοντικά εμφυτεύματα, 21 στην άνω γνάθο και 17 στην κάτω γνάθο σε 6 ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Η αποκατάσταση της στοματικής κοιλότητας με εμφυτεύματα συνδέθηκε με βελτίωση της συγκράτησης, της αίσθησης άνεσης του ασθενή, του λόγου, της γεύσης, της αισθητικής και της αυτοπεποίθησης των ασθενών. Η ικανοποίηση των ασθενών ήταν μεγαλύτερη όταν ήταν δυνατή η αποκατάσταση με ακίνητη προσθετική εργασία έναντι κινητής (158). Λίγο χαμηλότερο ποσοστό επιτυχίας παρουσίασαν οι *Agustín-Panadero* και συν. (159), οι οποίοι τοποθέτησαν 8 εμφυτεύματα σε μία νεαρή ασθενή με πομφολυγώδη επιδερμόλυση, αμέσως μετά την εξαγωγή των φυσικών δοντιών που δεν μπορούσαν να διατηρηθούν. Το ποσοστό επιτυχίας ήταν 87,5% (159). Είναι γνωστό πως σε υγιή νωδά άτομα με ιδιαίτερα απορροφημένη ακρολοφία, είναι δυνατή η ακίνητη προσθετική αποκατάσταση όλης της άνω ή κάτω γνάθου με την τοποθέτηση 4 μόνο εμφυτευμάτων, δύο κάθετα και δύο υπό γωνία. Η τεχνική αυτή είναι γνωστή ως all-on-4 (160). Οι *Peñarrocha-Oltra* και συν. (161) έδειξαν πως είναι δυνατή η εφαρμογή αυτής της τεχνικής σε ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση και απορροφημένη φατνιακή ακρολοφία. Μελέτησαν την τοποθέτηση 32 εμφυτευμάτων σε 6 ασθενείς για την υποστήριξη 8 ακίνητων προσθετικών εργασιών περιορισμένου πλήρους πετάλου. Όλα τα εμφυτεύματα ήταν επιτυχή μετά από επανεξέταση κατά μέσο όρο 22,9 μηνών (161). Παρομοίως, οι *Lee* και συν. (162) τοποθέτησαν 4 εμφυτεύματα σε κάθε γνάθο ασθενούς 29 ετών με πομφολυγώδη επιδερμόλυση για επιεμφυτευματική μεταλλοακρυλική ακίνητη προσθετική εργασία, με ικανοποιητικά αποτελέσματα (162). Οι *Muller* και συν. (163) μελέτησαν την περίπτωση ενός ασθενούς 20 ετών με πομφολυγώδη επιδερμόλυση

βαριάς μορφής. Ο ασθενής είχε ήδη απωλέσει την οδοντοφυΐα του εξαιτίας της τερηδόνας λόγω των συμπτωμάτων της νόσου. Η εφαρμογή ολικής οσοντοστοιχίας ήταν αδύνατη, καθώς η παραμικρή πίεση προκαλούσε ανυπόφορες διαβρώσεις και φυσαλίδες στο στοματικό βλεννογόνο. Αποφασίστηκε η τοποθέτηση 4 εμφυτευμάτων στην άνω γνάθο και τριών στην κάτω για την υποστήριξη ακίνητης προσθετικής εργασίας. Σε αντίθεση με τις άλλες περιπτώσεις, πραγματοποιήθηκε ολική αναισθησία, καθώς η τοπική δεν ήταν λειτουργική για αυτόν τον ασθενή. Εξαιτίας της μακροχρόνιας θεραπείας του ασθενή με κορτικοστεροειδή, το φατνικό οστό ήταν μαλακό και αποφασίστηκε το τελευταίο τρύπανο για τη δημιουργία των φρεατίων να είναι ένα νούμερο μικρότερο από το μέγεθος των εμφυτευμάτων που θα τοποθετούνταν. Η αποκατάσταση της σύγκλεισης του ασθενή ήταν επιτυχής μέχρι και τρία χρόνια αργότερα (163). Τέλος, σε μια ασθενή 13 ετών με πομφολυγώδη επιδερμόλυση, έγινε εξαγωγή των περιοδοντικών κάτω πρόσθιων δοντιών, ταυτόχρονη τοποθέτηση δύο εμφυτευμάτων και άμεση φόρτιση με προσωρινή αποκατάσταση. Η τοποθέτηση έγινε με τη βοήθεια χειρουργικού νάρθηκα και στερεολιθογραφικών μοντέλων (164). Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η αναγνώριση των ανατομικών περιορισμών προεγχειρητικά και η διευκόλυνση του καλύτερου χειρουργικού σχεδιασμού για την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων. Από τη βιβλιογραφία προτείνεται σε ασθενείς με ανάγκη προσθετικής αποκατάστασης μεγάλης δυσκολίας, ιδιαίτερα σε νωδούς ασθενείς με απορροφημένη ακρολοφία, να γίνεται προεγχειρητικά κατασκευή χειρουργικού νάρθηκα, με τη βοήθεια ψηφιακού προγράμματος 3D (165) (**Πίνακας 5**).

Από όλα τα παραπάνω, είναι φανερό πως δεν αντενδείκνυται η τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων σε ασθενείς με πομφολυγώδη επιδερμόλυση, καθώς σχεδόν όλες οι περιπτώσεις αποκατάστασης με εμφυτεύματα σε αυτούς τους ασθενείς που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ήταν επιτυχείς. Η δυσκολία της χειρουργικής επέμβασης έγκειται στην ευθρυπτότητα του στοματικού βλεννογόνου και τη δημιουργία πομφόλυγων μετά από μικρούς τραυματισμούς ή ακόμα και μετά από την άσκηση μικρής πίεσης, που είναι εύκολο να συμβεί κατά τους χειρισμούς στην επέμβαση. Για να αποφευχθεί η αφυδάτωση των χειλέων, συχνά τοποθετείται λιπαντική ουσία, η οποία όμως δυσκολεύει τη σταθεροποίηση του χεριού του κλινικού οδοντιάτρου κατά τον τρυπανισμό. Ένας άλλος περιορισμός είναι η μικροστομία που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς ως αποτέλεσμα της νόσου. Όταν η μικροστομία είναι ιδιαίτερα έντονη, υπάρχει μεγάλη δυσκολία πρόσβασης

στην οπίσθια περιοχή των γνάθων και πολλές φορές η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων αναγκαστικά γίνεται στην πρόσθια περιοχή.

Συγγραφείς	Πληθυσμός	Αριθμός εμφυτευμάτων	Αποτελέσματα
Peñarrocha et al. (2007) (154)	3 ασθενείς με ΠΕ, νωδοί στην άνω ή/και στην κάτω γνάθο	27	Τα οδοντικά εμφυτεύματα δεν απαγορεύονται και μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής
Letelier et al. (153)	1 ασθενής με ΠΕ 31 ετών και βαριά συμπτώματα	11	Τα εμφυτεύματα έχουν καλύτερα αποτελέσματα από τις συμβατικές ολικές οδοντοστοιχίες
Peñarrocha-Oltra et al. (155)	4 ασθενείς με ΠΕ	23	Τα εμφυτεύματα μπορούν να τοποθετηθούν ταυτόχρονα με οστικά μοσχεύματα στους ασθενείς με ΠΕ
Larrazabal-Moron et al. (156)	1 ασθενής με ΠΕ 52 ετών	2	Τα εμφυτεύματα μπορούν να τοποθετηθούν ταυτόχρονα με οστικά μοσχεύματα στους ασθενείς με ΠΕ
Peñarrocha-Diago et al. (157)	4 EBA patients, 1 άνδρας και 3 γυναίκες, ηλικίας 26-35	15	Τα εμφυτεύματα μπορούν να τοποθετηθούν με επιτυχία

Πίνακας 5. Συσχέτιση οδοντικών εμφυτευμάτων με την πομφολυγώδη επιδερμόλυση.

7.4. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Στη βιβλιογραφία βρέθηκαν μόνο δύο αναφορές τοποθέτησης οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Οι Ergun και συν. (166) περιγράφουν την αποκατάσταση της σύγκλεισης μιας ασθενούς 49 ετών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Η ασθενής στην αρχική εξέταση είχε δυσκολία τη μάσηση και μικρή διάνοιξη στόματος. Στη στοματική κοιλότητα υπήρχαν 14 δόντια. Αποφασίστηκε να γίνει τοποθέτηση εμφυτευμάτων και ακίνητη προσθετική εργασία αντί για κινητή μερική οδοντοστοιχία, καθώς εξαιτίας της ξηροστομίας που προκαλεί ο ερυθηματώδης λύκος, υπήρχε ευπάθεια σε λοίμωξη από *Candida*. Επίσης, η ξηροστομία θα προκαλούσε επιπρόσθετο ερεθισμό στο βλεννογόνο από τη συνεχή τριβή με μία κινητή οδοντοστοιχία. Ακόμα, η ασθενής λάμβανε καθημερινά 4mg κορτικοστεροειδή. Τοποθετήθηκαν 6 οδοντικά εμφυτεύματα, στην περιοχή των

προγομφίων-γομφίων και παρέμειναν 5 μήνες χωρίς φόρτιση μέχρι να ολοκληρωθεί η οστεοενσωμάτωση. Η ασθενής μετά την επέμβαση καλύφθηκε με αντιβιοτική θεραπεία για 5 ημέρες και έκανε πλύσεις με χλωρεξιδίνη. Η μεγαλύτερη δυσκολία που αντιμετώπισαν οι συγγραφείς ήταν η μικρή διάνοιξη του στόματος της ασθενούς. Προκειμένου να διευκολυνθεί η διαδικασία των αποτυπωμάτων για την κατασκευή της προσθετικής εργασίας, η ασθενής εκτελούσε ειδικές ασκήσεις κινησιοθεραπείας της γνάθου. Επιπροσθέτως, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας ο στοματικός βλεννογόνος διαβρεχόταν συνεχώς με τολύπια βάμβακος εμποτισμένα σε διάλυμα δεξτρόζης. Στην επανεξέταση που πραγματοποιήθηκε δύο χρόνια μετά την ολοκλήρωση της εργασίας ο πληθυσμός της *Candida albicans* είχε μειωθεί και η ασθενής δεν ένιωθε πλέον καυσαλγία στόματος. Επίσης, η ικανότητα μάσησης είχε βελτιωθεί κατά πολύ. Η εξέταση των περιοδοντικών ιστών δεν αποκάλυψε την παρουσία ουλίτιδας ή περιοδοντίτιδας, τα εμφυτεύματα ήταν επιτυχή και οι προσθετικές εργασίες χωρίς προβλήματα. Οι συγγραφείς προτείνουν πως η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με ερυθρηματώδη λύκο είναι δυνατή και μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους (166) (**Εικόνα 13**).



Εικόνα 13. Εμφυτεύματα σε ασθενή με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (τροποποιημένη από *Ergun et al.* (2010) (166)).

Η δεύτερη περίπτωση αφορά στην ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στους περιεμφυτευματικούς ιστούς ασθενούς 55 ετών η οποία έπασχε από

ερυθηματώδη λύκο και ομαλό λειχήνα. Η ασθενής είχε ακίνητη προσθετική εργασία στηριζόμενη σε εμφυτεύματα στην κάτω γνάθο πολλά χρόνια και παρουσίασε λευκή, ασυμπτωματική υπερπλασία των ούλων, με δημιουργία θυλάκου και απώλεια οστού. Πραγματοποιήθηκε βιοψία η οποία έδειξε την ύπαρξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Καθώς δεν υπήρχαν μεταστάσεις, πραγματοποιήθηκε χειρουργική εκτομή της γνάθου και λεμφαδενικός καθαρισμός και η ασθενής 8 χρόνια αργότερα ήταν ελεύθερη νόσου (145).

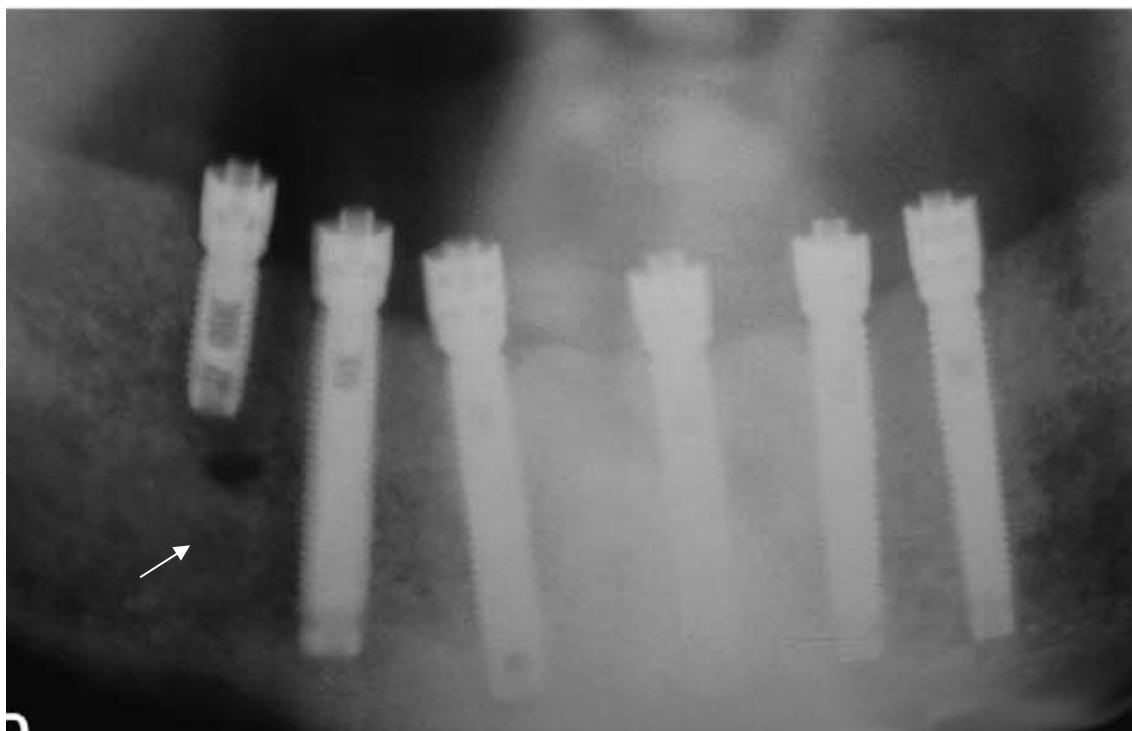
7.5. Σύνδρομο Sjögren

Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με σύνδρομο *Sjögren* έχει απασχολήσει αρκετά τη βιβλιογραφία. Η έντονη ξηροστομία που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς οδηγεί στην εύκολη ανάπτυξη τερηδόνων και συχνά στην απώλεια δοντιών. Ωστόσο, η ξηροστομία επιπλέκει τη χρήση κινητών οδοντοστοιχιών, καθώς εύκολα δημιουργούνται ελκώσεις στον ξηρό βλεννογόνο, γεγονός που στρέφει την προσοχή στην λύση των εμφυτευμάτων. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται ψηλά ποσοστά επιτυχίας εμφυτευμάτων σε ασθενείς με *Sjögren*. Στην ανασκόπηση των *Καλογήρου* και *Σκλαβούνου* (167) αναφέρονται ποσοστά επιτυχίας 94,6% (167). Ωστόσο, έχει υποστηριχθεί πως η μειωμένη παραγωγή σάλιου είναι δυνατό να επηρεάσει την οστεοενσωμάτωση και την διατήρηση της υγείας των περιεμφυτευματικών ιστών (168, 169) και πως παρότι η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων μπορεί να είναι επιτυχής, είναι επιθυμητό πριν την χειρουργική επέμβαση να ελέγχεται η αιτία πρόκλησης της ξηροστομίας (170).

Σε έρευνα των *Isidor* και συν. (171), τοποθετήθηκαν από 6 οδοντικά εμφυτεύματα σε κάθε νωδή γνάθο σε 8 γυναίκες με σύνδρομο *Sjögren*. Εφτά από τις ασθενείς ήταν νωδές και στις δύο γνάθους, ενώ η μία μόνο στην άνω γνάθο. Συνολικά, τοποθετήθηκαν 90 εμφυτεύματα. Όλες οι ασθενείς έφεραν συμβατικές ολικές οδοντοστοιχίες, από τις οποίες δεν ήταν ευχαριστημένες. Στόχος ήταν η κατασκευή ακίνητων γεφυρών για την προσθετική αποκατάσταση της σύγκλεισης. Εφτά εμφυτεύματα από τέσσερις ασθενείς δεν οστεοενσωματώθηκαν τελικά, για αυτό το λόγο σε 3 γνάθους αποφασίστηκε να μην γίνει ακίνητη εργασία που απαιτεί πολλά εμφυτεύματα για την στήριξή της, αλλά κινητή ολική οδοντοστοιχία υποστηριζόμενη από λιγότερα εμφυτεύματα. ένα χρόνο μετά την ολοκλήρωση της εργασίας υπήρξε οστική απώλεια 0.7mm κατά μέσο όρο και 4 χρόνια αργότερα επιπρόσθετη απώλεια 0,6mm. Στον πρώτο χρόνο λειτουργίας των προσθετικών εργασιών 2 εμφυτεύματα

χάθηκαν, χωρίς ωστόσο καμία προσθετική εργασία να χρειαστεί τροποποίηση ή να καταργηθεί. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο σχετικό με την εμπειρία τους ένα μήνα και δύο χρόνια μετά την ολοκλήρωση των εργασιών. Σχεδόν όλες οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση της λειτουργικότητας και μεγαλύτερη άνεση, εκτός από μία (171). Οι *Chochlidakis* και συν. (172) τοποθέτησαν 6 οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενή με σύνδρομο Sjögren και ιδιαίτερα επιβαρυσμένο ιατρικό ιστορικό, το οποίο περιλάμβανε μεταξύ άλλων και συστηματικό ερυθρελαιώδη λύκο και αρθρίτιδα. Η ασθενής είχε έντονη ξηροστομία, την οποία επιβάρυνε και η πληθώρα φαρμακευτικών σκευασμάτων που λάμβανε. Πριν την επέμβαση, ο ερεθισμός του βλεννογόνου από την ξηροστομία αντιμετωπίστηκε με πλύσεις δεξαμεθαζόνης και νυστατίνης καθημερινά, για 4 εβδομάδες. Μετά από αυτό το διάστημα η ασθενής ανέφερε ανακούφιση των συμπτωμάτων και ακολούθησε η επέμβαση. Τοποθετήθηκαν 4 εμφυτεύματα στην κάτω γνάθο και δύο στην άνω. Στη συνεδρία επανεξέτασης μετά από 14 μήνες, η ασθενής ήταν ευχαριστημένη με τη λειτουργικότητα της προσθετικής εργασίας και δεν υπήρχε ερεθισμός του βλεννογόνου ή πόνος. Σε αυτό το διάστημα, όταν αναπτυσσόταν καντιντίαση, γινόταν αντιμετώπιση με νυστατίνη, τοπική φλουκοναζόλη και χλωρεξιδίνη (172). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αναδρομική μελέτη των *Binon* και συν. (173), που αφορά στην τοποθέτηση 6 οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενή με σύνδρομο Sjögren, που παρέμειναν λειτουργικά 13 χρόνια μετά την τοποθέτησή τους. Ο ασθενής στην αρχική εξέταση ανέφερε ερεθισμό του στοματικού βλεννογόνου, επαναλαμβανόμενες ελκώσεις από τις οδοντοστοιχίες του, δυσκολία στη μάσηση και αδυναμία σταθεροποίησης της οδοντοστοιχίας της κάτω γνάθου. Τοποθετήθηκαν 6 εμφυτεύματα στην κάτω γνάθο, στην περιοχή ανάμεσα στα γενειακά τρήματα, άμεσα μετά την εξαγωγή των υπαρχόντων δοντιών που δεν μπορούσαν να διατηρηθούν. Η χειρουργική τεχνική της τοποθέτησης τροποποιήθηκε ελαφρά, με προσπάθεια διατήρησης όσο δυνατό περισσότερου ύψους στη φατνιακή ακρολοφία, προκειμένου να τοποθετηθούν περισσότερα και πιο μακριά εμφυτεύματα. Η μετεγχειρητική επούλωση πραγματοποιήθηκε χωρίς επιπλοκές. Ο ασθενής, 13 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της εργασίας εμφάνιζε φυσιολογικούς περιοδοντικούς ιστούς, με εξαίρεση ελάχιστες περιοχές. Αξίζει σε αυτό το σημείο να αναφερθεί πως ο συγκεκριμένος ασθενής διατηρούσε άψογη στοματική υγιεινή, καλύτερη από το μέσο όρο. Μετά από 14 έτη λειτουργίας της οδοντοστοιχίας, απαιτήθηκε μόνο αναγόμωση της βάσης της οδοντοστοιχίας. Ο

συγγραφέας αναφέρει πως τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα ενός ατόμου που δεν έπασχε από σύνδρομο *Sjögren* (173) (**Εικόνα 14**).



Εικόνα 14. Επιτυχή οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενή με σύνδρομο *Sjögren* 13 χρόνια μετά την τοποθέτησή τους (τροποποιημένο από *Binon* (2005) (173)).

Οι Payne και συν. (174) αναφέρουν τρεις περιπτώσεις ασθενών με *Sjögren* στους οποίους έγινε αποκατάσταση με οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα. Η πρώτη ασθενής ήταν 38 ετών και βαριά καπνίστρια. Τοποθετήθηκαν 6 εμφυτεύματα σε κάθε γνάθο για την στήριξη ακίνητων προσθετικών εργασιών. Μετά από 8 χρόνια, τα εμφυτεύματα ήταν ακόμα οστεοενσωματωμένα και η προσθετική εργασία επιτυχής, αν και είχαν αποκαλυφθεί σε ορισμένα εμφυτεύματα σπείρες. Βέβαια, το γεγονός αυτό μπορεί και να οφείλεται στο κάπνισμα. Η δεύτερη ασθενής ήταν επίσης 38 ετών και πάσχουσα από σύνδρομο *Sjögren* και έχασε όλα τα δόντια της άνω γνάθου από τερηδόνα. Μετά την κατασκευή ολικής οδοντοστοιχίας και την επούλωση του φατνιακού οστού μετά τις εξαγωγές, τοποθετήθηκαν πέντε εμφυτεύματα 13mm και ένα 10mm. Έξι μήνες αργότερα, όλα τα εμφυτεύματα ήταν σταθερά και οστεοενσωματωμένα και κατασκευάστηκε ακίνητη προσθετική εργασία που στηριζόταν στα εμφυτεύματα. η ασθενής είχε αρχικά δυσκολία στην ομιλία, η οποία όμως ξεπεράστηκε σε διάστημα δύο εβδομάδων. Ένα έτος αργότερα, η μέτρηση με περιοδοντικό ανιχνευτήρα έδειχνε φυσιολογικές τιμές μέχρι 2mm,

επιβεβαιώνοντας υγεία των περιεμφυτευματικών ιστών. Η τρίτη ασθενής έπασχε πιθανώς από ρευματοειδή αρθρίτιδα και δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren. Έχασε τα δόντια της από τερηδόνα, ενώ μετά τις εξαγωγές των γομφίων της κάτω γνάθου ανέπτυξε οστεομυελίτιδα και αναγκάστηκε να λάβει μεγάλες δόσεις αντιβιοτικών. Στην ασθενή τοποθετήθηκαν 4 εμφυτεύματα σε κάθε γνάθο, που φορτίστηκαν άμεσα δύο εβδομάδες μετά την επέμβαση, στηρίζοντας προσωρινές ολικές οδοντοστοιχίες. Ωστόσο, η ασθενής δεν μπορούσε να ανεχθεί τις οδοντοστοιχίες εξαιτίας της ευαισθησίας του στοματικού βλεννογόνου από την ξηροστομία. Έξι μήνες αργότερα, τα εμφυτεύματα κάθε γνάθου ενώθηκαν με χρυσή μπάρα σχήματος U και κατασκευάστηκαν οι μόνιμες ολικές οδοντοστοιχίες, οι οποίες όμως περιφερικά είχαν μειωμένο όγκο και επεκτείνονταν μόνο στο μήκος της μπάρας που ένωνε τα εμφυτεύματα, προκειμένου να έχουν όσο δυνατό λιγότερη επαφή με το βλεννογόνο του στόματος. Ένα έτος αργότερα, τα εμφυτεύματα ήταν επιτυχή (174). Οι *de Mendonça Invernici* και συν. (175) τοποθέτησαν δύο οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενή 58 ετών, η οποία είχε διαγνωστεί με σύνδρομο Sjögren περίπου 10 χρόνια πριν και επίσης έπασχε από ρευματοειδή αρθρίτιδα και διαβήτη τύπου 2. Η ασθενής προσήλθε αρχικά στην κλινική εξαιτίας αδυναμίας προσαρμογής στην μερική οδοντοστοιχία που είχε φορούσε. Ακόμη, η ασθενής ήδη έφερε ένα οστεοενσωματούμενο εμφύτευμα στη θέση του δεξιού κεντρικού τομέα. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε πολλαπλές τερηδόνες, περιοδοντική νόσο και έλλειψη δοντιών, εικόνα συμβατή με την έντονη ξηροστομία που προκαλεί το σύνδρομο Sjögren. Μετά την απαραίτητη περιοδοντική θεραπεία, τοποθετήθηκαν τα εμφυτεύματα, τα οποία αποκαλύφθηκαν 4 μήνες μετά και επιβεβαιώθηκε η οστεοενσωμάτωσή τους. Ακολούθησε η προσθετική αποκατάσταση. Η ασθενής επανεξεταζόταν κάθε τρεις μήνες για 6 χρόνια. Το βάθος των θυλάκων γύρω από τα εμφυτεύματα ήταν φυσιολογικό, μέχρι δύο χιλιοστά, ενώ δεν υπήρχε απώλεια πρόσφυσης και φατνιακού οστού, που επιβεβαιωνόταν και με απισθοφατνιακές ακτινογραφίες. Αν στις επανεξετάσεις υπήρχε οδοντική πλάκα ή μικροβιακό υμένιο, ο κλινικός προέβαινε στην κατάλληλη θεραπεία. Έξι χρόνια μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, η προσθετική εργασία ήταν επιτυχής. Βέβαια, σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί πως η ασθενής επανεξεταζόταν σε πολύ μικρές χρονικές περιόδους και υπήρχε άμεση επέμβαση όταν γινόταν αντιληπτή έστω και μικρή ποσότητα οδοντικής πλάκας, γεγονός μάλλον σπάνιο στην καθημερινή οδοντιατρική πράξη (175) (**Εικόνα 15 και 16**).



Εικόνα 15. χειρουργική τοποθέτηση δύο εμφυτευμάτων σε ασθενή με σύνδρομο Sjögren (τροποποιημένο από *de Mendonça Invernici et al. (2014) (175)*).



Εικόνα 16. επιτυχή οδοντικά εμφυτεύματα σε ασθενή με σύνδρομο Sjögren (τροποποιημένο από *de Mendonça Invernici et al. (2014) (175)*).

Μια πολύ ενδιαφέρουσα έρευνα είναι αυτή των *Korfage* και συν. (176), οι οποίοι μελέτησαν αναδρομικά τους ασθενείς με σύνδρομο *Sjögren* και οδοντικά εμφυτεύματα στην κλινική του Πανεπιστημίου του *Groningen*. Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 50 ασθενείς, οι οποίοι έφεραν συνολικά 140 εμφυτεύματα και συγκρίθηκαν με υγιή άτομα. Βρέθηκε πως οι δείκτες υγείας των ιστών του περιοδοντίου γύρω από τα εμφυτεύματα ήταν περισσότερο επιβαρυσμένοι σε σχέση με τα υγιή άτομα. Επίσης, στην ακτινογραφική εξέταση, η οποία ήταν δυνατή σε 26 από τους ασθενείς με *Sjögren* και σε 71 εμφυτεύματα, η μέση απώλεια φατνιακού οστού γύρω από τα εμφυτεύματα ήταν 0,89mm, με το μέσο χρόνο ανάμεσα στην αρχική ακτινογραφία αναφοράς και την τελική που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της έρευνας, να είναι 42 μήνες. Τέλος, 4 εμφυτεύματα χάθηκαν (με ποσοστό 3% των συνολικών εμφυτευμάτων) σε δύο ασθενείς, οι οποίοι εκπροσωπούσαν το 4% των ασθενών με *Sjögren*. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η ύπαρξη συνδρόμου *Sjögren* δεν απαγορεύει την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων, ωστόσο επειδή οι ιστοί του περιοδοντίου είναι επιβαρυσμένοι χρειάζεται προσοχή και συχνές επανεξετάσεις προκειμένου να αποφευχθεί η εγκατάσταση περιεμφυτευματίτιδας στους ασθενείς αυτούς (176).

Οι *Spinato* και συν. (177) στην έρευνά τους τοποθέτησαν έξι οδοντικά εμφυτεύματα στην κάτω γνάθο σε μια ασθενή 62 ετών με σύνδρομο *Sjögren*. Η ασθενής ήταν νωδή στην κάτω γνάθο για αρκετά χρόνια, με αποτέλεσμα να έχει απορροφηθεί αρκετά η ακρολοφία και τα γενειακά τμήματα της κάτω γνάθου είχαν μετατοπιστεί επιφανειακά. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ξηροστομία που προκαλεί το σύνδρομο δεν επέτρεπαν την ανώδυνη και άνετη χρήση της ολικής οδοντοστοιχίας που έφερε η ασθενής. Αποφασίστηκε η κατασκευή ακίνητης προσθετικής εργασίας, στηριζόμενης στα εμφυτεύματα. Η κατασκευή της προσθετικής εργασίας έγινε μετά από 4 μήνες, αφού είχε ολοκληρωθεί η οστεοενσωμάτωση. Έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της εργασίας ακτινογραφικός έλεγχος επιβεβαίωσε ότι δεν υπήρξε απορρόφηση του φατνιακού οστού γύρω από την εργασία και την επιτυχία των εμφυτευμάτων (177). Παρομοίως, οι *Chatzistavrianou* και *Shahdad* (178) τοποθέτησαν επιτυχώς εμφυτεύματα σε δύο ασθενείς με σύνδρομο *Sjögren*. Οι ασθενείς ήταν απόλυτα ικανοποιημένοι με την προσθετική αποκατάσταση και 18 μήνες μετά την επέμβαση το ύψος του φατνιακού οστού γύρω από τα εμφυτεύματα ήταν σε σταθερό επίπεδο (178). Οι *Albrecht* και συν. (179) σύγκριναν τις απαντήσεις ασθενών με σύνδρομο *Sjögren* σε ειδικό ερωτηματολόγιο με τις απαντήσεις υγιών

μαρτύρων. Σύμφωνα με τις απαντήσεις, οι ασθενείς με *Sjögren* παρουσιάζουν πιο συχνά ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα και έχουν περισσότερες ελλείψεις δοντιών και ανάγκη για κινητές προσθετικές εργασίες και εμφυτεύματα. Επίσης, 4,8% των εμφυτευμάτων στους ασθενείς με *Sjögren* έπρεπε κάποια στιγμή να αφαιρεθούν σε αντίθεση με την ομάδα των μαρτύρων που το ποσοστό ήταν μηδενικό. Ωστόσο, 75% των ασθενών ήταν ικανοποιημένο με την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και το 97% θα την συνιστούσε και σε άλλους ασθενείς με σύνδρομο *Sjögren* (179).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των *Krennmair* και συν. (180), οι οποίοι σύγκριναν την εμφυτευματική αποκατάσταση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα με ασθενείς που έπασχαν συγχρόνως από ρευματοειδή αρθρίτιδα και σύνδρομο *Sjögren*. Παρότι τα ποσοστά επιτυχίας ήταν παρόμοια, οι ασθενείς που έπασχαν και από τις δύο ασθένειες είχαν συχνότερα και πιο έντονη αιμορραγία στην ανίχνευση των περιεμφυτευματικών ιστών, γεγονός που υποδηλώνει φλεγμονή και μεγαλύτερη οστική απορρόφηση γύρω από τα εμφυτεύματα (180). Παρομοίως, οι *Weinlander* και συν. (181) συγκρίνοντας ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με ασθενείς με σύνδρομο *Sjögren* κατέληξαν πως οι περιεμφυτευματικοί ιστοί είναι περισσότερο επιβαρυνμένοι στους ασθενείς που πάσχουν από *Sjögren*, με περισσότερη αιμορραγία στην ανίχνευση και απορρόφηση του οστού γύρω από το εμφύτευμα (181) (**Πίνακας 6**).

Συμπερασματικά, οι ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο *Sjögren* έχουν επιβαρυνμένη στοματική υγεία σε σύγκριση με υγιή άτομα, καθώς η μειωμένη ροή σιέλου έχει ως συνέπεια την ταχύτερη εξέλιξη τερηδόνων και νόσων του περιοδοντίου, τόσο εξαιτίας της έλλειψης της αντιμικροβιακής δράσης του σιέλου, όσο και της άμεσης έκπλυσης των δοντιών από το σάλιο, το οποίο δρα προστατευτικά. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί συχνά χάνουν τα δόντια τους και καταφεύγουν σε κινητές οδοντοστοιχίες, οι οποίες όμως είναι ιδιαίτερα άβολες για αυτούς. Η εμφυτευματική αποκατάσταση είναι μία πολύ καλή λύση για αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, οι περιεμφυτευματικοί ιστοί είναι περισσότερο επιβαρυνμένοι για επιρρεπείς σε φλεγμονή. Για αυτό το λόγο, προκειμένου να είναι μακροχρόνια επιτυχής η επιεμφυτευματική αποκατάσταση, είναι αναγκαίο να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη στοματική υγιεινή και τις επανεξετάσεις από τον κλινικό οδοντίατρο που θα παρέμβει έγκαιρα αν ανιχνεύσει σημεία φλεγμονής.

Συγγραφείς	Πληθυσμός	Αριθμός εμφυτευμάτων	Αποτελέσματα
Binon et al. (173)	Άνδρας 67 ετών με SS	6	Επιτυχή εμφυτεύματα 13 χρόνια αργότερα
Isidor et al. (171)	8 νωδές γυναίκες με SS	90	Λειτουργική και αισθητική βελτίωση στο 87.5% των ασθενών
de Mendonça Invernici et al. (175)	Ασθενής 58 ετών με SS	3	Επιτυχή εμφυτεύματα ύστερα από 3 χρόνια
Chatzistavrianou and Shahdad (178)	2 γυναίκες με SS	Δεν είναι διαθέσιμο	Επιτυχή εμφυτεύματα ύστερα από 18 μήνες και 2 χρόνια
Korfage et al. (176)	50 ασθενείς με SS και οδοντικά εμφυτεύματα	140	Υπάρχει επίδραση στην υγεία των περιοδοντικών ιστών, αλλά όχι στην τοποθέτηση των εμφυτευμάτων

Πίνακας 6. Συσχέτιση οδοντικών εμφυτευμάτων με την ύπαρξη συνδρόμου *Sjögren*.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από όλα τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε πως δεν υπάρχει ξεκάθαρη απάντηση αν οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας είναι δυνατό να δεχθούν οδοντικά εμφυτεύματα. Είναι σαφές πως η βαρύτητα της νόσου αποτελεί τον κύριο παράγοντα που θα επηρεάσει την απόφαση του κλινικού οδοντιάτρου για την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Ιδιαίτερα επιβαρυνμένες περιπτώσεις ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του στόματος είναι εκ των πραγμάτων μάλλον απίθανο να απευθυνθούν στον κλινικό για εμφυτευματική αποκατάσταση, καθώς τίθεται θέμα προτεραιοτήτων. Σε ήπιες περιπτώσεις, όπου πιθανώς η φαρμακευτική αγωγή να είναι μόνο τοπική ή σε πολύ μικρές δόσεις και για περιορισμένο χρονικό διάστημα, τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και τα ποσοστά επιβίωσης των εμφυτευμάτων δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από αυτά των υγιών ατόμων. Οι περιπτώσεις μέτριας βαρύτητας απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή και πρέπει να εξετάζονται κατά περίπτωση. Είναι σαφές πως η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων πρέπει να έπεται του ελέγχου της νόσου με φαρμακευτική αγωγή και να πραγματοποιείται όταν η νόσος βρίσκεται σε φάση ύφεσης. Το σημείο της τοποθέτησης προφανώς πρέπει να είναι ελεύθερο βλαβών του βλεννογόνου.

Μεγάλη σημασία διαδραματίζει η δόση του απαιτούμενου φαρμάκου για την αντιμετώπιση του αυτοάνοσου νοσήματος, καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά σε μεγάλες δόσεις και για παρατεταμένες χρονικές περιόδους είναι πιο πιθανό να μην μπορούν να δεχθούν τα εμφυτεύματα και η επέμβαση να είναι ανεπιτυχής. Η εφαρμογή αναγεννητικών τεχνικών του περιοδοντίου δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στη βιβλιογραφία και είναι περισσότερο πολύπλοκη στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας. Ενδεχομένως, περιπτώσεις ασθενών με μέτρια και άνω βαρύτητα αυτοάνοσων νοσημάτων του στόματος, στους οποίους υπάρχει μεγάλη έλλειψη οστού και απαιτούνται εκτεταμένες αναγεννητικές τεχνικές προκειμένου να μπορούν να τοποθετηθούν εμφυτεύματα, πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη. Βεβαίως, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η επιθυμία του ασθενούς να υποβληθεί σε μια χειρουργική επέμβαση που ενδεχομένως να μην έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα, προκειμένου να απαλλαγεί από τις κινητές οδοντοστοιχίες.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η στοματική υγιεινή που εφαρμόζουν οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας, καθώς η καλή στοματική υγιεινή

βελτιώνει τις βλάβες του βλεννογόνου, μειώνει την πιθανότητα επιμόλυνσής τους από παθογόνους μικροοργανισμούς και προστατεύει από την εγκατάσταση περιοδοντίτιδας και περιεμφυτευματικής νόσου, που μπορούν να οδηγήσουν στην απώλεια του εμφυτεύματος. Η υγιεινή πρέπει να γίνεται με μαλακή οδοντόβουρτσα και ήπιες κινήσεις, ενώ κρίνεται σκόπιμη η χρήση ήπιων αντιμικροβιακών διαλυμάτων για επιπλέον προστασία.

Επιπροσθέτως, για την αποφυγή τραυματισμού κατά την λήψη αποτυπωμάτων από το αποτυπωτικό υλικό, για την προσθετική αποκατάσταση των εμφυτευμάτων, και την αποφυγή δημιουργίας βλαβών στον βλεννογόνο, ιδιαίτερα γύρω από τα εμφυτεύματα, προτείνεται η χρήση ειδικού ψηφιακού σκάνερ αποτύπωσης. Ακόμα, για την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας, απαιτείται καλή συνεργασία μεταξύ του θεράποντα στοματολόγου και του κλινικού οδοντίατρου που θα αντιμετωπίσει την αποκατάσταση της σύγκλεισης εξαιτίας της έλλειψης δοντιών.

Τέλος, κρίνεται σκόπιμο στο μέλλον να πραγματοποιηθούν περισσότερες έρευνες σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας, όπως και τη δυνατότητα και τους περιορισμούς των αναγεννητικών τεχνικών του περιοδοντίου στους ασθενείς αυτούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zeher M, Szegedi G. Types of autoimmune disorders. Classification. *Orv Hetil* 2007;148(1):21-4.
2. Schifter M, Yeoh SC, Coleman H, Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses. *Aust Dent J* 2010;55(1):23-38.
3. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2):89-106.
4. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017;11;(3):17026.
5. Τσαρακλής Α, Κιουλαχίδης Κ, Τσακνάκης Δ, Παπουτσάκη Μ. Το σημείο Nikolsky και άλλα σχετικά κλινικά σημεία στις πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. *Ελλ Επιθ Δερμ Αφρ* 2012;23(3):167-73.
6. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):611-30.
7. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:987-1001.
8. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381(9863):320-32.
9. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:434-40.
10. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian region of north-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005;153(424-27).
11. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, Courville P, Bravard P, Rémond B, Doffoel-Hantz V, Bénichou J. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004.
12. Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(10):1204-13.
13. Αυγερινού Γ, Πετροπούλου Χ, Παπαφραγκάκη Δ, Κατσάμπας ΑΔ, Σταυρόπουλος ΠΓ. Αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Εργαστηριακή-διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας.* 2009;20(4):263-74.
14. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20(1):72-4.

15. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol* 2014;9:273-85.
16. Alsakran Altamimi M. Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *Afr Health Sci* 2014;14(3):736-42.
17. Albilal JB, Lam DK, Clokie CM, Sándor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc* 2007;73(9):823-8.
18. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res* 2018;2018:6061825.
19. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015 ;13(1).
20. University of Connecticut Health Center [Online]. 2018 [cited 2018 Sept 23]; Available from: URL:http://dentalimplants.uchc.edu/about/surgery_osseointegration.html.
21. Αλεξανδρίδης Κ. Εισαγωγή στην εμφυτευματολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας; 2009.
22. Αγγελόπουλος Α, Παπανικολάου Σ, Αγγελοπούλου Ε. Σύγχρονη στοματική & γναθοπροσωπική παθολογία. 3η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2000.
23. Presland RB, Jurevic RG. Making Sense of the Epithelial Barrier: What Molecular Biology and Genetics Tell Us About the Functions of Oral Mucosal and Epidermal Tissues. *J Dent Educ* 2002;66(4):564-74.
24. Stevens A, Lowe JS. Ιστολογία του ανθρώπου. 3η έκδοση. Αθήνα: εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ; 2008
25. Tonetti MS, Muller-Campanile V, Lang NP. Changes in the prevalence of residual pockets and tooth loss in treated periodontal patients during a supportive maintenance care program. *J Clin Periodontol* 1998;Dec;25(12):1008-16.
26. Weber HP, Cochran DL. The soft tissue response to osseointegrated dental implants. *J Prosthet Dent* 1998;79(1):79-89.
27. Μιχαηλίδου Β. Συγκριτική μελέτη εφαρμογής διαφορετικών χειρουργικών τεχνικών για αποκάλυψη εμφυτευμάτων. Πιλοτική μελέτη. Διπλωματική διατριβή. Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
28. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 1991;2(3):1-19.
29. Βούρος Ι. Βιολογικοί παράγοντες που διέπουν την υγεία και τη λειτουργία των μαλακών περιεμφυτευματικών ιστών. *Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα*. 2000;11:51-67.

30. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 1999;26(10):658-63.
31. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res* 1991;2(2):81-90.
32. Ericsson I, Nilner K, Klinge B, Glantz PO. Radiographical and histological characteristics of submerged and nonsubmerged titanium implants. An experimental study in the Labrador dog. *Clin Oral Implants Res* 1996;7(1):20-6.
33. Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th ed. Copenhagen:Wiley Blackwell;2003.
34. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2002;47(4):290-7.
35. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2000;18:533-39.
36. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol* 2014;41(8):748-59.
37. Agha-Hosseini F, Rohani B. Evaluation of the Effects of Dental Implants on Oral Lesions. *J Contemp Dent Pract* 2015;16(5):400-6.
38. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(4):350-65.
39. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 2004;10(6):311-8.
40. Arakawa H, Uehara J, Hara ES, Sonoyama W, Kimura A, Kanyama M, Matsuka Y, Kuboki T. Matrix metalloproteinase-8 is the major potential collagenase in active peri-implantitis. *J Prosthodont Res* 2012;56(4):249-55.
41. Degidi M, Artese L, Franceschini N, Sulpizio S, Piattelli A, Piccirilli M, Perrotti V, Iezzi G. Matrix metalloproteinases 2, 3, 8, 9, and 13 in the peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28(6):1546-51
42. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA, Giudice GJ. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 1993;92(5):2480-8.
43. Yancey KB. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest* 2005;115(4):825-8.

44. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. Cambridge University Press 2013;15:e7
45. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67(5):869-77.
46. Cirillo N, Gombos F, Lanza A. Changes in desmoglein 1 expression and subcellular localization in cultured keratinocytes subjected to anti-desmoglein 1 pemphigus autoimmunity. *J Cell Physiol* 2007;210:411-16.
47. Cirillo N, Lanza M, Rossiello L, Gombos F, Lanza A. Defining the involvement of proteinases in pemphigus vulgaris: evidence of matrix metalloproteinase-9 overexpression in experimental models of disease. *J Cell Physiol* 2007;212(1):36-41.
48. Csorba K, Chiriac MT, Florea F, Ghinia MG, Licarete E, Rados A, Sas A, Vuta V, Sitaru C. Blister-inducing antibodies target multiple epitopes on collagen VII in mice. *J Cell Mol Med* 2014;18(9):1727-39.
49. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol* 2006;26(4):299-307.
50. Aragona P, Aguenouz M, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, De Pasquale MG, Pisani A, Puzzolo D. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(1):62-71.
51. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):631-55.
52. Gonzales TS, Coleman GC. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontol* 2000 1999;21:94-105.
53. Kunz M. Lupus erythematosus. Part I: epidemiology, genetics and immunology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(8):709-19.
54. Faber-Elmann A, Stoecker Z, Tcherniack A, Dayan M, Mozes E. Activity of matrix metalloproteinase-9 is elevated in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2002;127:393-8.
55. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Morales-Garcia P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez A, Bravo M. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(6):688-92.
56. Gagari E, Damoulis PD. Desquamative gingivitis as a manifestation of chronic mucocutaneous disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(3):184-8.
57. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term

- management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis* 1999;5(1):44-9.
58. Gupta M, Pawar CS, Gupta M. Topical Corticosteroids: Applications in Dentistry. *Journal of Health Sciences* 2015;1(2):99-101.
 59. Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsch WK, Schneider SW. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(10):981-91.
 60. Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012;4(7):735-45.
 61. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42(1):177-89.
 62. Defranco DJ, Lian JB, Glowacki J. Differential effects of glucocorticoid on recruitment and activity of osteoclasts induced by normal and osteocalcin-deficient bone implanted in rats. *Endocrinology* 1992;131(1):114-21.
 63. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998;102(2):274-82.
 64. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: Part II: Relative contraindications. *Implant Dent* 2007;16(1):13-23.
 65. Lu SY, Huang CC. Resolution of an active peri-implantitis in a chronic steroid user by bone augmentation with PepGen P-15 and a barrier membrane. *J Oral Implantol* 2007;33(5):280-7.
 66. Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(2):183-9.
 67. Smith RA, Berger R, Dodson TB. Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(3):367-72.
 68. Cranin AN. Endosteal implants in a patient with corticosteroid dependence. *J Oral Implantol* 1991;17(4):414-7.
 69. Cho P, Schneider GB, Kellogg B, Zaharias R, Keller JC. Effect of glucocorticoid-induced osteoporotic-like conditions on osteoblast cell attachment to implant surface microtopographies. *Implant Dent* 2006;15(4):377-85.
 70. Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schneider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19(5):687-94.
 71. Τζέρμπος Φ. Συστηματικά νοσήματα και λήψη φαρμάκων. Οι επιπτώσεις τους στην οστεοενσωμάτωση. *Οδοντοστοματολογική Πρόοδος* 2012;66(2):160-77.

72. Sawamura M, Komatsuda A, Togashi M, Wakui H, Takahashi N. Effects of Denosumab on Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density in Patients Treated with Glucocorticoids. *Intern Med* 2017;56(6):631-6.
73. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(10):CD001347
74. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-37.
75. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
76. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications. *Implant Dent* 2006;15(4):353-60.
77. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988;123(5):2571-7.
78. McCauley LK, Rosol TJ, Capen CC. Effects of cyclosporin A on rat osteoblasts (ROS 17/2.8 cells) in vitro. *Calcif Tissue Int* 1992;51(4):291-7.
79. Katz I, Li M, Joffe I, Stein B, Jacobs T, Liang XG, Ke HZ, Jee W, Epstein S. Influence of age on cyclosporin A-induced alterations in bone mineral metabolism in the rat in vivo. *J Bone Miner Res* 1994;9(1):59-67.
80. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Kliger A, Lorber M, Silver D, Basadonna G, Friedman A, Insogna K, Cruz D, Bia M. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000;70(12):1722-8.
81. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325(8):544-50.
82. Fu E, Hsieh YD, Nieh S, Wikesjö UM, Liu D. Effects of cyclosporin A on alveolar bone: an experimental study in the rat. *J Periodontol* 1999;70(2):189-94.
83. Orcel P, Denne MA, de Vernejoul MC. Cyclosporin-A in vitro decreases bone resorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. *Endocrinology* 1991;128(3):1638-46.
84. Stewart PJ, Green OC, Stern PH. Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 1986;1(3):285-91.

85. Sakakura CE, Margonar R, Holzhausen M, Nociti FH Jr, Alba RC Jr, Marcantonio E Jr. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. *J Periodontol* 2003;74(7):976-81.
86. Duarte PM, Nogueira Filho GR, Sallum EA, de Toledo S, Sallum AW, Nociti Júnior FH. The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone healing around titanium implants. A histometric study in rabbits. *J Periodontol* 2001;72(10):1391-7.
87. de Molon RS, Sakakura CE, Faeda RS, Sartori R, Palhares D, Margonar R, Marcantonio E Jr. Effect of the long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microsc Res Tech* 2017;80(9):1000-8.
88. Buchinsky FJ, Ma Y, Mann GN, Rucinski B, Bryer HP, Romero DF, Jee WS, Epstein S. T lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporin A-induced osteopenia. *Endocrinology* 1996;137(6):2278-85.
89. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(10):1440-52.
90. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, Empson B, Griffiths B, Jayne D, Khamashta M, Lightstone L, Norton P, Norton Y, Schreiber K, Isenberg D; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(1):e1-e45.
91. Gomes FI, Aragão MG, Pinto VD, Gondim DV, Barbosa FC, Silva AA, Bezerra MM, Chaves HV. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration: a review. *J Oral Implantol* 2015;41(2):219-30.
92. Bo J, Sudmann E, Marton PF. Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1976;47:588-99.
93. Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 1995;9:392-400.
94. Keller J. Effects of indomethacin and local prostaglandin E2 on fracture healing in rabbits. *Dan Med Bull* 1996;43:317-29.
95. Hogevoid HE, Groggaard B, Reikeras O. Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats. *Acta Orthop Scand* 1992;63:607-11.
96. Beck A, Krischak G, Sorg T. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003;123:327-32.

97. Endo K, Sairyō K, Komatsubara S, Sasa T, Egawa H, Yonekura D, Adachi K, Ogawa T, Murakami R, Yasui N. Cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits the fracture healing. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002;21:235-8.
98. Goodman S, Ma T, Trindade M. COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res* 2002;20:1164-9.
99. Yugoshi LI, Sala MA, Brentegani LG, Lamano Carvalho TL. Histometric study of socket healing after tooth extraction in rats treated with diclofenac. *BrazDent J* 2002;13:92-6.
100. Thomas MV, Puleo DA. Infection, inflammation, and bone regeneration: a paradoxical relationship. *J Dent Res* 2011;90(9):1052-61.
101. Winnett B, Tenenbaum HC, Ganss B, Jokstad A. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 2016;27(2):1-7.
102. de Groot RJ, Oomens MAEM, Forouzanfar T, Schulten EAJM. Bone augmentation followed by implant surgery in the edentulous mandible: a systematic review. *J Oral Rehabil* 2018;45(4):334-43.
103. Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Rotstein I, Pisanty S. Lichen planus evoked by periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1988;15(4):263-5.
104. Toscano NJ, Holtzclaw DJ, Shumaker ND, Stokes SM, Meehan SC, Rees TD. Surgical considerations and management of patients with mucocutaneous disorders. *Compend Contin Educ Dent* 2010;31(5):344-50, 52-9.
105. Lorenzana ER, Rees TD, Hallmon WW. Esthetic management of multiple recession defects in a patient with cicatricial pemphigoid. *J Periodontol* 2001;72(2):230-7.
106. Vatankhah M, Taghi Chitsazi M, Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Estakhri R. Treatment of desquamative gingivitis with free gingival graft: a case report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010;4(1):33-6.
107. Μαντζαβινος ΣΖ, Βρότσος ΑΙ. Κλινική περιοδοντολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας; 2002.
108. Koyanagi T, Sakamoto M, Takeuchi Y, Maruyama N, Ohkuma M, Izumi Y. Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013;40(3):218-26.
109. Καρούσης Ι, Γκόγκος Α, Πρεβεζάνος Ι, Βρότσος Ι. Βιολογικές επιπλοκές. Διάγνωση και αντιμετώπιση περιεμφυτευματίτιδας. *Οδοντοστοματολογική Πρόοδος* 2012;66(2):384-411.
110. Meffert R. Peri-implantitis versus periodontitis. *Dent Econ* 1993;Mar;83(3):87-9.
111. Mouratidou A, Karbach J, d'Hoedt B, Al-Nawas B. Antibiotic susceptibility of cocultures in polymicrobial infections such as peri-implantitis or periodontitis: an in vitro model. *J Periodontol* 2011;82(9):1360-6.

112. Cho-Yan Lee J, Mattheos N, Nixon KC, Ivanovski S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(3):325-33.
113. Altay MA, Tozoğlu S, Yıldırım N, Özarslan MM. Is History of Periodontitis a Risk Factor for Peri-implant Disease? A Pilot Study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2018;33(1):152-60.
114. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3- to 16-year results of a prospective long-term cohort study. *J Periodontol* 2012;83(10):1213-25.
115. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Hämmerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res* 2003;14(3):329-39.
116. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(6):669-79.
117. Mengel R, Flores-de-Jacoby L. Implants in patients treated for generalized aggressive and chronic periodontitis: a 3-year prospective longitudinal study. *J Periodontol* 2005;76(4):534-43.
118. Azizi A, Rezaee M. Comparison of periodontal status in gingival oral lichen planus patients and healthy subjects. *Dermatol Res Pract* 2012;2012:561232.
119. Ertugrul AS, Arslan U, Dursun R, Hakki SS. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Int J Oral Sci* 2013;5(2):92-7.
120. Wang H, Luo Z, Lei L, Sun Z, Zhou M, Dan H, Zeng X, Chen Q. Interaction between oral lichen planus and chronic periodontitis with Th17-associated cytokines in serum. *Inflammation* 2013;36(3):696-704.
121. Wang H, Han Q, Luo Z, Xu C, Liu J, Dan H, Xu Y, Zeng X, Chen Q. Oral lichen planus may enhance the expression of Th17-associated cytokines in local lesions of chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2014;18(6):1647-54.
122. Ramón-Fluixá C, Bagán-Sebastián J, Milián-Masanet M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis* 1999;5(4):303-6.
123. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol* 2005;32(10):1029-33.
124. Thorat MS, Raju A, Pradeep AR. Pemphigus vulgaris: effects on periodontal health. *J Oral Sci* 2010;52(3):449-54.
125. Akman A, Kacaroglu H, Yilmaz E, Alpsoy E. Periodontal status in patients with pemphigus vulgaris. *Oral Dis* 2008;14(7):640-3.

126. Tricamo MB, Rees TD, Hallmon WW, Wright JM, Cueva MA, Plemons JM. Periodontal status in patients with gingival mucous membrane pemphigoid. *J Periodontol* 2006;77(3):398-405.
127. Schellinck AE, Rees TD, Plemons JM, Kessler HP, Rivera-Hidalgo F, Solomon ES. A comparison of the periodontal status in patients with mucous membrane pemphigoid: a 5-year follow-up. *J Periodontol* 2009;80(11):1765-73.
128. Lo Russo L, Guiglia R, Pizzo G, Fierro G, Ciavarella D, Lo Muzio L, Campisi G. Effect of desquamative gingivitis on periodontal status: a pilot study. *Oral Dis* 2010;16(1):102-7.
129. Lo Russo L, Gallo C, Pellegrino G, Lo Muzio L, Pizzo G, Campisi G, Di Fede O. Periodontal clinical and microbiological data in desquamative gingivitis patients. *Clin Oral Investig* 2014;18(3):917-25.
130. Al-Mutairi KD, Al-Zahrani MS, Bahlas SM, Kayal RA, Zawawi KH. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *Saudi Med J* 2015;36(4):463-8.
131. Zhang Q, Zhang X, Feng G, Fu T, Yin R, Zhang L, Feng X, Li L, Gu Z. Periodontal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2017;37(8):1373-9.
132. Schenkein HA, Best AM, Brooks CN, Burmeister JA, Arrowood JA, Kontos MC, Tew JG. Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78(3):459-66.
133. Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Tai H, Narita I, Gejyo F, Yoshie H. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc gamma receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol* 2007;78(3):467-74.
134. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren syndrome patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(2):92-102.
135. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol* 2000;27(4):231-5.
136. Lugonja B, Yeo L, Milward MR, Smith D, Dietrich T, Chapple IL, Rauz S, Williams GP, Barone F, de Pablo P, Buckley C, Hamburger J, Richards A, Poveda-Gallego A, Scheel-Toellner D, Bowman SJ. Periodontitis prevalence and serum antibody reactivity to periodontal bacteria in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2016;43(1):26-33.
137. Czerninski R, Eliezer M, Wilensky A, Soskolne A. Oral lichen planus and dental implants--a retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013;15(2):234-42.
138. Hernández G, Lopez-Pintor RM, Arriba L, Torres J, de Vicente JC. Implant treatment in patients with oral lichen planus: a prospective-controlled study. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(6):726-32.

139. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sánchez-Siles M. Dental implants in patients with oral lichen planus: a cross-sectional study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2014;16(1):107-15.
140. Aboushelib MN, Elsafi MH. Clinical Management Protocol for Dental Implants Inserted in Patients with Active Lichen Planus. *J Prosthodont* 2017;26(1):29-33.
141. Reichart PA. Oral lichen planus and dental implants. Report of 3 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(3):237-40.
142. Esposito SJ, Camisa C, Morgan M. Implant retained overdentures for two patients with severe lichen planus: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2003;89(1):6-10.
143. Shen ZY, Liu W, Feng JQ, Zhou HW, Zhou ZT. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(5):592-6.
144. Tampa M, Caruntu C, Mitran M, Mitran C, Sarbu I, Rusu LC, Matei C, Constantin C, Neagu M, Georgescu SR. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Dis Markers* 2018;2018:1959506.
145. Raiser V, Abu-El Naaj I, Shlomi B, Fliss DM, Kaplan I. Primary Oral Malignancy Imitating Peri-Implantitis. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(7):1383-90.
146. Bhandari S, Rattan V, Panda N, Vaiphei K, Mittal BR. Oral cancer or periimplantitis: A clinical dilemma. *J Prosthet Dent* 2016;115(6):658-61.
147. Czerninski R, Kaplan I, Almoznino G, Maly A, Regev E. Oral squamous cell carcinoma around dental implants. *Quintessence Int* 2006;37(9):707-11.
148. Block MS, Scheufler E. Squamous cell carcinoma appearing as peri-implant bone loss: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(11):1349-52.
149. Petruzzi M, De Benedittis M, Cortelazzi R, Milillo L, Lucchese A, Serpico R, Grassi FR. Implant rehabilitation in patients with oral lichen planus: an overview. *Clin Oral Investig* 2012;16(5):1347-52.
150. Altin N, Ergun S, Katz J, Sancakli E, Koray M, Tanyeri H. Implant-supported oral rehabilitation of a patient with pemphigus vulgaris: a clinical report. *J Prosthodont* 2013;22(7):581-6.
151. Nowak AJ. Oropharyngeal lesions and their management in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988;124(5):742-5.
152. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath JA, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D, Zambruno G. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):931-50.

153. Letelier MG, Jara CC, Peñarrocha-Oltra S, Gomar-Vercher S, Diago MP. Fixed Implant-Supported Full-Arch Prosthesis in Epidermolysis Bullosa With Severe Symptoms. *J Oral Implantol* 2016;42(6):498-505.
154. Penarrocha M, Rambla J, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagán JV. Complete fixed prostheses over implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7 Suppl 1):103-6.
155. Peñarrocha-Oltra D, Aloy-Prósper A, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Implants placed simultaneously with particulated bone graft in patients diagnosed with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(1):51-7.
156. Larrazabal-Morón C, Boronat-López A, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Oral rehabilitation with bone graft and simultaneous dental implants in a patient with epidermolysis bullosa: a clinical case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(7):1499-502.
157. Peñarrocha-Diago M, Serrano C, Sanchis JM, Silvestre FJ, Bagán JV. Placement of endosseous implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(5):587-90.
158. Peñarrocha M, Larrazábal C, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagán JV. Restoration with implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa and patient satisfaction with the implant-supported superstructure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(4):651-5.
159. Agustín-Panadero R, Gomar-Vercher S, Peñarrocha-Oltra D, Guzmán-Letelier M, Peñarrocha-Diago M. Fixed full-arch implant-supported prostheses in a patient with epidermolysis bullosa: a clinical case history report. *Int J Prosthodont* 2015;28(1):33-6.
160. Chan MH, Holmes C. Contemporary "All-on-4" concept. *Dent Clin North Am* 2015;59(2):421-70.
161. Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M, Balaguer-Martínez J, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago M. Full-arch fixed prosthesis supported by four implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(2):4-10.
162. Lee H, Al Mardini M, Ercoli C, Smith MN. Oral rehabilitation of a completely edentulous epidermolysis bullosa patient with an implant-supported prosthesis: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2007;97(2):65-9.
163. Muller F, Bergendal B, Wahlmann U, Wagner W. Implant-supported fixed dental prostheses in an edentulous patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Prosthodont* 2010;23(1):42-8.
164. Oliveira MA, Ortega KL, Martins FM, Maluf PS, Magalhães MG. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa--oral rehabilitation using stereolithography and immediate endosseous implants. *Spec Care Dentist* 2010;30(1):23-6.

165. Gulati M, Anand V, Salaria SK, Jain N, Gupta S. Computerized implant-dentistry: Advances toward automation. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19(1):5-10.
166. Ergun S, Katz J, Cifter ED, Koray M, Esen BA, Tanyeri H. Implant-supported oral rehabilitation of a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Quintessence Int* 2010;41(10):863-7.
167. Kalogirou EM, Sklavounou A. Is Dental Implantation Indicated in Patients with Oral Mucosal Diseases. *Balk J Dent Med* 2017;21(2):83-92.
168. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent* 2013;41(3):195-206.
169. Kiani S, Razavi S M, Movahedian B, Khalesi S. The Effect of Common Local and Systemic Conditions on Dental Implant Osseointegration: A Review of Literature. *Avicenna J Dent Res* 2015;7(2):24339.
170. Prasad DK, Shetty M, Mehra DR, . Anatomical Considerations in Implant Selection and Positioning. *Int J Oral Implantol Clin Res* 2013;4(1):24-9.
171. Isidor F, Brøndum K, Hansen HJ, Jensen J, Sindet-Pedersen S. Outcome of treatment with implant-retained dental prostheses in patients with Sjögren syndrome. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(5):736-43.
172. Chochlidakis K, Ercoli C, Elad S. Challenges in implant-supported dental treatment in patients with Sjogren's syndrome: A case report and literature review. *Quintessence Int* 2016;47(6):515-24.
173. Binon PP. Thirteen-year follow-up of a mandibular implant-supported fixed complete denture in a patient with Sjogren's syndrome: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2005;94(5):409-13.
174. Payne AG, Lownie JF, Van Der Linden WJ. Implant-supported prostheses in patients with Sjögren's syndrome: a clinical report on three patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;Sep-Oct;12(5):679-85.
175. de Mendonça Invernici M, Finger Stadler A, Vale Nicolau G, Naval Machado MÂ, Soares de Lima AA, Compagnoni Martins M. Management of Sjogren's Syndrome Patient: A Case Report of Prosthetic Rehabilitation with 6-Year Follow-Up. *Case Rep Dent* 2014;2014:761251.
176. Korfage A, Raghoobar GM, Arends S, Meiners PM, Visser A, Kroese FG2, Bootsma H, Vissink A. Dental Implants in Patients with Sjögren's Syndrome. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016;18(5):937-45.
177. Spinato S, Soardi CM, Zane AM. A mandibular implant-supported fixed complete dental prosthesis in a patient with Sjogren syndrome: case report. *Implant Dent* 2010;19(3):178-83.
178. Chatzistavrianou D, Shahdad S. Implant Treatment in Patients with Sjogren's Syndrome: A Review of the Literature and Two Clinical Case Reports. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2016;24(1):40-6.

179. Albrecht K, Callhoff J, Westhoff G, Dietrich T, Dörner T, Zink A. The Prevalence of Dental Implants and Related Factors in Patients with Sjögren Syndrome: Results from a Cohort Study. *J Rheumatol* 2016;43(7):1380-5.
180. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol* 2010;37(10):928-36.
181. Weinlander M, Krennmair G, Piehslinger E. Implant prosthodontic rehabilitation of patients with rheumatic disorders: a case series report. *Int J Prosthodont* 2010;23(1):22-8.