

Vođena tkivna regeneracija u rekonstruktivnoj parodontnoj kirurgiji

Guided Tissue Regeneration in the Reconstructive Periodontal Surgery

Ksenija Jorgić-Srdjak*
Darije Plančak*
Karmen Potočki-Tukša**

* Zavod za parodontologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
** Privatna stomatološka
ordinacija

Sažetak

Glavni cilj parodontne terapije jest potpuna regeneracija izgubljenih potpornih tkiva zuba. Uobičajenom konzervativnom i kirurškom terapijom nastaje apikalna proliferacija i migracija epitela uzduž korijenske površine. Tako stvoren dugi spojni epitel isključuje regeneraciju ostalih tkiva potpornih parodontnih struktura, u prvome redu kosti i periodontnog ligamenta. Konceptcija vođene tkivne regeneracije (Guided Tissue Regeneration - GTR) podrazumijeva da se zaustavi ili spriječi apikalna poliferacija epitela kako bi se stanicama kosti i periodontnog ligamenta omogućilo dovoljno vremena i prostora da regeneriraju. Početkom osamdesetih Nyman i sur. došli su na zamisao da umetnu membranu između gingive i zuba te na taj način selektivno usmjeravaju cijeljenje parodontnih tkiva i omoguće proces regeneracije. Od tada do danas ta je koncepcija imala prilično široku primjenu u nastojanju da se postigne glavni cilj parodontne terapije, postupna regeneracija svih potpornih struktura zuba. Iz literaturnog pregleda od početka primjene GTR tehnike u regenerativno-rekonstruktivnoj parodontnoj terapiji vidljivo je da se do danas nastojalo rastumačiti mnoge nejasnoće, naći što je moguće bolje materijale i način primjene membrana. Mnogi autori govore o uspješnosti GTR tehnike u parodontologiji i ističu znatan napredak u održavanju dugoročnih rezultata nakon parodontne terapije.

Ključne riječi: vođena tkivna regeneracija, parodontna kirurgija.

Acta Stomatol Croat
1996; 207—214

PREGLEDNI RAD
Primljeno: 21. listopada
1996.
Received: October 21. 1996.

Uvod

Osnovni cilj parodontne kirurgije jest regeneracija potpornih struktura zuba izgubljenih parodontitisom. Regeneracija parodontnih tkiva biološki je proces u kojemu se potpuno obnavljaju morfološko-anatomske i funkcijske karakteristike izgubljenoga tkiva, u prvome redu periodontni ligament, cement i alveolna kost (1,2,3,4).

Nakon konvencionalne parodontne terapije, kirurške ili nekirurške, defekt zacjeljuje uz pomoć apikalne migracije gingivnog epitela duž korijenske površine zuba. Tako stvoren dugi spojni epitel ("long junctional epithelium") čvrsto je priljubljen uz poliranu površinu korijena zuba i može nastati već nakon sedam do deset dana po instrumentaciji. Histološka su ispitivanja pokazala da je tako stvo-

ren dugi spojni epitel sličan normalnom spojnom epitelu (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Iako cijeljenje s pomoću dugoga spojnog epitela može pokazivati klinički dobre rezultate, poželjno je stvoriti vezivno-tkivni pričvrstak koji omogućuje veću regeneraciju kosti i sadrži stanice koje imaju potencijal da se stvara nov cement i nov periodontni ligament. Vezivno-tkivni pričvrstak podrazumijeva histološki normalan spojni epitel, što znači klinički manju dubinu džepa i time se lakše održavaju postignuti rezultati dobiveni nakon parodontne terapije.

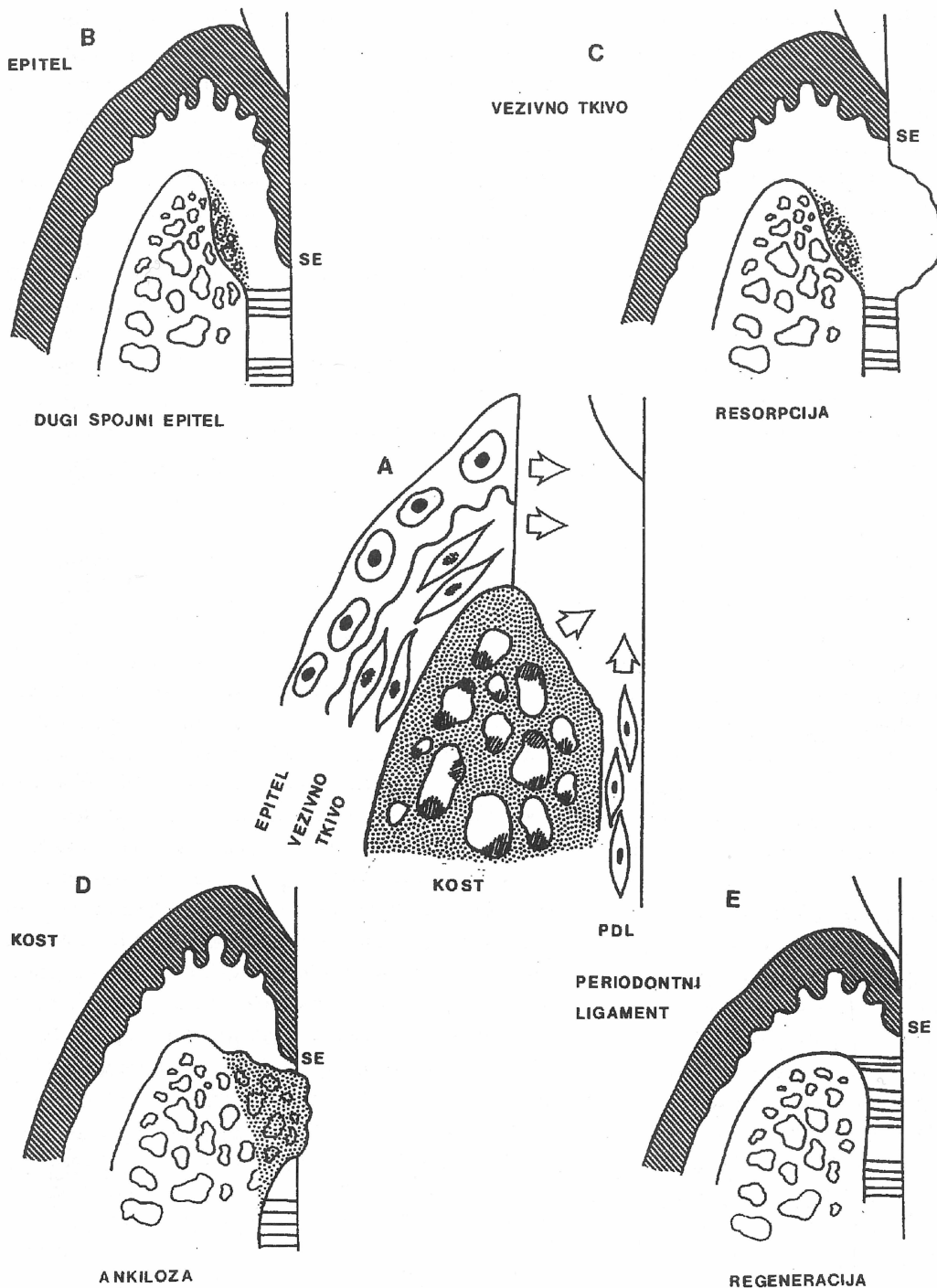
Proces regeneracije ometa brzo urastanje oralnoga epitela koji onemogućava inertnije stanice vezivnog tkiva, navlastito stanice iz periodontnog ligamenta i alveolne kosti, da dođu u čvrst dodir s površinom korijena. To je navelo istraživače na pomisao da bi stvaranje novoga vezivno-tkivnog pričvrstka bilo moguće kada bi se iz procesa cijeljenja isključio oralni epitel ili barem usporila njegova apikalna migracija (1).

Prema Machlerovoj hipotezi (1), prastanice za stvaranje novoga vezivno-tkivnog pričvrstka postoje u dijelu preostalog zdravog periodontnog ligamenta. Postupak koji omogućuje ponovno naseljavanje korijenske površine stanicama periodontnog ligamenta, odnosno njegovu koronarnu migraciju, naziva se vođena tkivna regeneracija (engl. Guided Tissue Regeneration, GTR). Taj se postupak temelji na različitu načelu prema kojem ishod cijeljenja ovisi o izvoru stanica koje naseljavaju eksponiranu površinu korijena. Ako stanice potječu iz epitela, oblikovat će se dugi spojni epitel, kada dolaze iz gingivnoga veziva, nastaje resorpcija korijena, a potječu li iz kosti, nastat će ankiloza. Ako stanice periodontnog ligamenta naseljavaju korijensku površinu, stvara se novi vezivno-tkivni pričvrstak pa govorimo o regeneraciji tkiva (slika 1 A-E). Dakle, svrha vođene tkivne regeneracije jest potaknuti stanični rast iz periodontnog ligamenta i ujedno spriječiti stanice drugih tkiva, osobito epitela i vezivnoga tkiva gingive, da uraštaju u tkivni defekt (2).

Prema mnogobrojnim studijama, da bi se postigao taj zahtjevni cilj potrebna je biokompatibilna fizička barijera čijim bi se umetanjem između pripremljene površine korijena zuba i gingivnoga reznja stvorio prostor oko instrumentacijom postignutoga poliranog cementa koji omogućuje neometani proces regeneracije iz periodontnog ligamenta.

Vođeni time, Nyman i sur. (12, 13) prvi su upotrijebili okluzivnu membranu kako bi postigli bolje rezultate cijeljenja. Isti su autori upozorili da se potpuna regeneracija postiže kada se membrana umetne između gingivnoga tkiva s jedne i okolne kosti s druge strane, te na taj način omogući naseljavanje toga dijela stanicama iz periodontnog ligamenta. Uloga je membrane spriječiti kolonizaciju stanica gingive na izloženu površinu korijena i dopustiti selektivno uraštanje stanica iz preostalog dijela periodontnog ligamenta.

Ulogu periodontnog ligamenta, kao ključnoga dijela parodonta u njegovoj regeneraciji, razjasnili su u svojim studijama Loe i Wearhaug (14). Oni su replantirali zube pasa i majmuna i potvrdili kako zubi s vitalnim periodontnim ligamentom uvijek pokazuju mogućnost da ponovno stvaraju ligament. Do sličnih su spoznaja došli i Andreasen i Pontoriero (15, 16). Da bi se razjasnio način cijeljenja i kakvoća pričvrstka, u slučaju kada se korijenska površina izloži selektivnom naseljavanju stanicama različitih tkiva, provedena su mnogobrojna ispitivanja. Pokazalo se da će ovisno o doticaju korijena zuba s okolnim tkivom ovisiti i ishod cijeljenja, pa će tako nastati resorpcija, odnosno ankiloza. Dakle, ni u jednom slučaju nije postojala mogućnost da se stvori vezivno-tkivni pričvrstak. Prema ispitivanjima Karringa i Ellegaarda (17, 18) potpuna regeneracija izgubljenih potpornih struktura i stvaranje novoga vezivno-tkivnog pričvrstka nastaje samo u uvjetima koji dopuštaju selektivno naseljavanje stanicama iz periodontnog ligamenta. Nakon mnogih studija, isprva eksperimentalnih a poslije i na čovjeku, općenito je prihvaćeno da vođena tkivna regeneracija (GTR) u parodontologiji znači poticati stanični rast iz periodontnog ligamenta i istodobno sprječavati proliferaciju stanica drugih tkiva, pogotovo epitela i vezivnoga tkiva gingive (19, 20, 21, 22). GTR tehnikom dobivena količina pričvrstka u odnosu spram količini novostvorene kosti varira ovisno o morfološkim specifičnostima koštanoga defekta (23, 24, 25, 26). Tako je mogućnost regeneracije kosti uglavnom ograničena na slučajeve angularne resorpcije, gdje u odnosu prema horizontalnome tipu postoji veća površina osteogene aktivnosti (19). No neki su autori našli približno sličnu mogućnost stvaranja nove kosti onoj kod stvaranja novog pričvrstka (27, 28, 29). Kakvoću i kliničku značajnost novostvorenoga tkiva unutar koštanih defekata drugog i trećeg stup-



Slika 1 (A-E). Vrste cijeljenja prema tipu stanica koje naseljavaju ranu

Preuzeto: Cohen ES. Atlas of cosmetics and reconstructive periodontal surgery.

Figure 1 (A - E). Types of healing according proliferation of types of cells in the wound

nja u području račvališta korijenova istraživali su mnogi autori (30, 31). Termin koji se upotrebljava u tim istraživanjima jest izravno sondiranje pričvrst-

ka, a označava novonastalo tkivo prikladno na sondiranje, čvrste postojanosti poput gume, koje nije vidljivo rendgenski. Leković i sur. (31) ističu sma-

njenu dubinu džepa od 4,09 mm na onoj strani na kojoj je primijenjena GTR tehnika u odnosu prema kontrolnoj strani. Međutim, isti autori nisu našli razliku u količini novostvorene kosti na testiranoj i kontrolnoj strani. U namjeri da procijene mogućnost održavanja postignutih rezultata nakon primjene GTR tehnike u parodontnoj terapiji mnogi autori smatraju da se novostvoreni vezivno-tkivni pričvrstak može držati pod kontrolom i više od pet godina (32, 33, 34).

Vrste materijala i klinički rezultati vođene tkivne regeneracije (GTR tehnika)

- Svrha umetanja membrane preko koštanih defekata jest odvojiti doticaj gingivnog epitela i vezivna tkiva od korijenske površine. Prostor stvoren umetnutom membranom dopušta stanicama periodontnog ligamenta da nasele površinu korijena zuba. Membrane koje se danas rabe u regenerativnoj parodontnoj kirurgiji mogu biti resorbirajuće i neresorbirajuće. Idealno gledajući materijal koji se upotrebljava treba biti sterilan, bioprilagodljiv i sporesorbirajući, da stvori dovoljno mjesta i vremena za repopulaciju, a trebalo bi ga i relativno lako moći stavljati. Do danas se Gore-Tex neresorbirajuće i razne bioresorbirajuće membrane najviše rabe u regenerativnoj i rekonstruktivnoj kirurškoj parodontnoj terapiji. Gore-Tex neresorbirajuća membrana napravljena je od politetrafluoretilena (PTFE) i sastoji se od otvorenoga mikrostrukturnog ovratnika i okluzivne zapreke. Svrha je ovratnika stvoriti mjesto za nastanak ugruška i ranu penetraciju kolagena. Ugrušak i nezrele kolagene fibrile mogu zaustaviti proliferaciju epitela kontaktnom inhibicijom (33). Membrana čini mehaničku zapreku uraštanju nepoželjnih stanica, u prvome redu epitela gingive i vezivnoga tkiva, a novi vezivno-tkivni pričvrstak stvoren na tako usmjeren i vođen način potječe od stanica periodontnog ligamenta ili endoosta. Neresorbirajuće bioprilagodljive membrane nalaze se u sterilnim omotima, u raznim su veličinama i oblicima ovisno o morfologiji i lokalizaciji koštano defekta. Bioresorbirajuće i kolagene membrane uspješno su upotrebljene kod laboratorijskih životinja za tretman različitih tipova koštanih defekata (34, 35). Prednost tih materijala u usporedbi s neresorbirajućim je u tome što se zahvat pojednostavi i nije potrebno ponovno odizati režanj da bi se membrana

izvadila. Općenito, indikacije za GTR tehniku jesu dvozdni i trozdni džepovi, uski i ljevkast defekti dublji od 5 mm, te oštećenja račvališta korijenova drugoga stupnja (F2). Ciljevi GTR postupka jesu postići nov pričvrstak, poboljšati razinu kosti i postići što je moguće manju postoperativnu recesiju. Mnoga su klinička ispitivanja posljednjih godina potvrdila uspješnost i izvrsne perspektive koje pokazuju takav kirurško-terapijski pristup u regeneraciji izgubljenih potpornih parodontnih struktura kod oštećenja furkacija drugoga stupnja (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47). Primjerice, Polson i sur. (45) upozoravaju na izrazitu kliničku i statističku značajnost u poboljšanju parametara kao što su dubina džepova, razina pričvrstka kod okomitoga gubitka kosti (1,7 mm) i vodoravnog (2,5 mm). Isti autori upoređuju svoje rezultate s mnogobrojnim prethodnim i slažu se u vrlo povoljnim kliničkim rezultatima u regenerativnim uspjesima nakon primjene okluzivnih membrana, osobito kod oštećenja furkacija drugoga stupnja.

Dugoročne rezultate i njihovu uspješnost pratili su Machtei i sur. (48). Upoređivali su svoje rezultate s mnogim sličnim (49, 50, 51, 52, 53) i upozorili na gotovo istu sudbinu zuba tretiranih GTR tehnikom nakon oštećenja F2 kao i onih koji nisu prethodno pokazivali gubitak kosti u području račvališta korijenova. Određene prednosti u postignutim rezultatima nakon primjene resorbirajućih membrana u GTR terapiji oboljela parodonta istakli su mnogi autori (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61). Bioresorbirajuće su membrane u usporedbi s neresorbirajućim manje podložne kontaminaciji bakterijama iz okoline i ne zahtijevaju da se ponovno podiže režanj i da se provede nov operativni zahvat.

Mukogingivni problemi, rezgolićeni korijenovi zuba i problemi koje pacijent s tim u vezi ima, sve su češći u svakodnevnoj stomatološkoj praksi. Vođena tkivna regeneracija sve se više primjenjuje i u rješavanju toga složenog problema. Provodila su se ispitivanja koja pokazuju da bi primjena GTR tehnike u terapiji gingivnih recesija (62, 63) u skoroj budućnosti mogla imati pozitivne rezultate.

Poredbene studije rješavanja koštanih defekata umetanjem koštanih kalema uz prekrivanje membranama i bez njihove primjene potvrđuju statistički značajne rezultate kod adekvatne primjene membrana povrh tretiranog defekta (64, 65; 66, 67, 68).

Kod preoperativno smanjene količine gingivno-ga režnja postoji opasnost da se regenerirano tkivo razgoliti nakon provedene GTR operativne tehnike. Takvo nezaštićeno novostvoreno tkivo podložno je infekciji i cijela je regeneracija u velikoj mjeri ometana vanjskim utjecajima. U tu svrhu mnogi autori smatraju da je novostvoreno tkivo potrebno prekriti ili koronarno pomaknutim režnjom ili slobodnim gingivnim transplantatom. Većina autora prednost

daje slobodnom gingivnom kalem (69, 70, 71). Nakon Nymana i sur. 1980. i 1982. godine, kada su se počele primjenjivati neresorbirajuće membrane u parodontnoj regenerativno-rekonstruktivnoj kirurškoj terapiji, slijedi faza primjene bioresorbirajućeg materijala. Danas mnogi autori ističu prednost ovih drugih u usporedbi s neresorbirajućim membranama koje zahtijevaju da se operativno područje ponovno otvara (72, 73, 74, 75, 76, 77).

GUIDED TISSUE REGENERATION IN THE RECONSTRUCTIVE PERIODONTAL SURGERY

Summary

Principal purpose of the periodontal therapy is complete regeneration of the supportive tissue of the tooth tissue. In the conventional conservative and surgical therapy there occur the apical proliferation and migration of the epithelium along the root surface. The long junction epithelium inhibit the regeneration of the other tissues of the periodontal structures, primarily of the bone and the periodontal ligament. The concept of guided tissue regeneration (GTR) includes the elimination of prevention of the apical proliferation of the epithelia aiming to allow enough time and space for the bone cells and the periodontal ligament to regenerate. In early eighties Nyman and coworkers had the idea to insert a membrane between the gingiva and the tooth to select direction of healing of periodontal tissues and to make the process of regeneration possible. Since then this concept found quite a broad application in therapy and through it represent a significant step towards the full filament of the main goal of the periodontal therapy, i.e. towards the complete regeneration of all supportive tissues of the tooth. Guided tissue regeneration survey of the literature shows that attempts were made to elucidate several problems and to invent as good as possible materials and methods of application of the membranes. Many authors indicate the success of GTR technique in periodontology and achievement in long term maintenance of the results obtained through periodontal therapy.

Key words: *guided tissue regeneration, periodontal surgery*

Adresa za dopisivanje:
Address for correspondence:

Doc.dr.sc. Ksenija Jorgić-Srdjak
Zavod za parodontologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
Gundulićeva 5
10000 Zagreb

Literatura

1. MALCHER A H. On the repair potentials of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976;47:256-260.
2. AUKHIL I, IGLHAUT J. Periodontoal ligament cell kinetics following experimental regenerative procedures. *J Periodontol* 1988;15:374.
3. ALEO J J, DE RENZIS F A, FARBER P A. *In vitro* attachment of human gingival fibroblasts to root surface. *J Periodontol* 1975;46:639-645.
4. STAHL S S. Repair potential of the soft tissue-root interface. *J Periodontol* 1977;48:545.
5. LISTGARTEN M. Electron microscopic study of the junction between surgically denuded root surface and regenerated periodontal tissues. *J Periodontol Res* 1972;7:68.
6. McHUGH W D. The effect of exclusion from healing periodontal pockets. *J Periodontol* 1988; 59:750.
7. CATON J, NYMAN S, ZANDER H. Histometric evaluation of periodontal surgery II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol* 1980;7:224.
8. ISIDOR F, KARRING T, NYMAN S et al. The significance of coronal growth of periodontal ligament tissue for new attachment formation. *J Clin Periodontol* 1986;13:145-150.
9. KARRING T, ISIDOR F, NYMAN S et al. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol* 1980;7:96-105.
10. KARRING T, NYMAN S, LINDHE J, et al. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol* 1983;11:41-52.
11. NOJIMA N, KOYABASHI M, SHIONOME M, et al. Fibroblastic cells derived from bovine periodontal ligaments have the phenotypes of osteoblasts. *J Periodontol Res* 1990;25:179-185.
12. NYMAN S, KARRING T, LINDHE J et al. Healing following implantation of periodontitis affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol* 1980;7:394-401.
13. NYMAN S, GOTLOW J, KARRING T et al. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982;9:257-265.
14. LOE H, WEARHAUG J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol* 1961; 3: 176-184.
15. ANDREASEN J O, KRISTERSON L. The effect of limited drying of removal of the periodontal ligament. Periodontal healing after replantation mature permanent incisors in monkeys. *Acta Odontol Scand* 1981;39:1-13.
16. PONTORIERO R, LINDHE J, NYMAN S, KARRING T, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. A Clinical Study. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 247-254.
17. KARRING T et al. The significance of coronal growth of periodontal ligament tissue for new formation. *J Clin Periodontol* 1986;13:145.
18. ELLEGAARD B et al. Retardation of epithelial migration in new attachment attempts in infrabony defects in monkeys. *J Clin Periodontol* 1983;10:399.
19. GOTLOW J, NYMAN S, LINDHE J et al. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case Reports. *J Clin Periodontol* 1986;13:604-616.
20. BOGLE G et al. New connective tissue attachment in beagles with advanced natural periodontitis. *J Periodontol Res* 1983;18:220.
21. LINDHE J et al. Connective tissue attachment as related to presence or absence of alveolar bone. *J Clin Periodontol* 1984;11:33.
22. HUOSTON F et al. Healing after root reimplantation in the monkey. *J Clin Periodontol* 1985;12:716.
23. GOTLOW J, NYMAN S, KARRING T, LINDHE J. New attachment formation as a result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1986;13:604-616.
24. CORTELLINI P et al. Periodontal regeneration of human infrabony defects I. Clinical measures. *J Periodontol* 1993;64:254.
25. CORTELLINI P et al. Periodontal regeneration of human infrabony defects II. Re-entry procedures and bone measurements. *J Periodontol* 1993;64:261.
26. TONETTI M S et al. Periodontal regeneration of human infrabony defects III. Diagnostic strategies to detect bone gain. *J Periodontol* 1993;64:269.
27. BECKER W et al. New attachment after treatment with root isolation procedures. Report for treated Class III and Class II furcation and vertical osseous defects. *Int J Periodont Res Dent* 1988;3.
28. PONTORIERO R, NYMAN S, KARRING T et al. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in human. *J Clin Periodontol* 1987;14:618.
29. PONTORIERO R et al. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars. A clinical study degree III involvements. *J Clin Periodontol* 1989;16:170.
30. PONTORIERO R et al. Guided tissue regeneration in surgically produced furcation defects. An experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol* 1992;19:159.
31. LEKOVIĆ V et al. Evaluation of guided tissue regeneration in Class II furcation defects. A clinical re-entry study. *J Periodontol* 1989;60:694.
32. GOTLOW J et al. New attachment formation in monkey using Guidor, bioabsorbable GTR-device. *J Dent Res* 1992;71:1535.
33. PROYE M P, POLSON A M. Repair in different zones of the periodontium after tooth reimplantation. *J Periodontol* 1982;53:379-389.

34. CAFFESE R G, DOMUINGUES L E, NAJSJELETI E C, CASTELLI W, MORRISON E, SMITH B. Furcation Defects in Dogs Treated by Guided Tissue regeneration (GTR). *J Periodontol* 1990;61:45-50.
35. CATON J, WAGNER C, POLSON A M et al. Guided tissue regeneration in interproximal defects in the monkey. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:266-277.
36. POLSON A M, SOUTHARD G L, DUNN R L, POLSON A P, BILLEN J R. Initial study of guided tissue regeneration in class II furcation defects using a bio-degradable barrier. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:43-55.
37. POLSON A M, SOUTHARD G L, DUNN R L, POLSON A P. Healing patterns associated with an Atrisorb barrier in guided tissue regeneration. *Compend Contin Educ Dent* 1993;14:1161-1172.
38. WIKESJO U M E, NILVEUS R E, SELVIG K A. Significance of early healing events on periodontal repair. A review. *J Periodontol* 1992;63:158-165.
39. SELVING K A, KERSTEN B G, CHAMBERLIN A D H, WIKESJO U M E, NILVEUS R E. Regenerative surgery of infrabony periodontal defects using ePTFE barrier membranes: Scanning electron microscope evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J Periodontol* 1992;63:974-978.
40. LYNCH S E. The role of growth factors in periodontal repair and regeneration. In: Polson AM, ed *Periodontal Regeneration: Current Status and Directions*. Chicago; Quintessence Publishing Company; 1994;179-198.
41. NEWMAN M G. The role of infection and anti-infection treatment in regenerative therapy. *J Periodontol* 1993;64:1166-1170.
42. GOTTLow J, LAURELL L, TEIWIK A, GENOG P. Guided tissue regeneration using a bioresorbable matrix barrier. *Pract Periodontics Aesthetic Dent* 1994; 6: 71-78.
43. BECKER W, BECKER B, NEWMAN M G, NYMAN S. Clinical and microbiological findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:31-37.
44. FLAMMING T, NEWMAN M G. Antimicrobials in implant dentistry. In: Newman M G, Kornman K S, eds. *Antibiotic /Antimicrobial Use in Dental Practice*. Chicago: Quintessence Publishing Co.;1990;187-201.
45. POLSON A M, GARETT S, STOLLER N H et al. Guided Tissue Regeneration in Human Furcation Defects after Using a Biodegradable Barrier: A Multi-Center Feasibility Study. *J Periodontol* 1995;66:377-385.
46. MACHTEI E E, GROSSI S G, DUNFORD R, ZAMBON J J, GENCO R J. Long term Stability of Class II Furcation Defects treated with Barrier Membranes. *J Periodontol* 1996;67:523-527.
47. WEIGEL C, BRAGGER U, HAMMERLE C H F, LANG N P. Maintenance of new attachment between 1 and 4 years following guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1995;22:661-669.
48. MACHTEI E E, CHO M I, DUNFORD R D, NORDERYD J, ZAMBON J J, GENCO R J. Clinical, microbiological, and histological factors which influence the success of regenerative periodontal therapy. *J Periodontol* 1994;65:154-161.
49. CORTELLINI P, PINI-PRATO G P, TONETTI M S. Periodontal regeneration of human infrabony defects. Effects of oral hygiene on long term stability. *J Clin Periodontol* 1994;21:606-610.
50. WANG H L, BURGETT F G, SHYR Y, RAMFYORD S. The influence of molar furcation involvement and mobility on future clinical periodontal attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:25-29.
51. MACHTEI E E, NORDERYD J, KOCH G, DUNFORD R, GROSSI S, GENCO R J. The rate of periodontal attachment loss in subjects with established periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:713-718.
52. MOMBELLI A M, LANG N P, NYMAN S. Isolation of periodontal species after guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1993;64:1171-1175.
53. MACHTEI E E, DUNFORD R, NORDERYD O M, ZAMBON J J, GENCO R J. Guided tissue regeneration and anti-infective therapy in the treatment of Class II furcation defects. *J Periodontol* 1993;64:968-973.
54. CORTELLINI P, PINI PRATO G P, TONETTI M S. Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects with Bioresorbable Membranes. A Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 1996;67:2127-2223.
55. TONETTI M S, PINI PRATO G P, CORTELLINI P. Periodontal regeneration of human infrabony defects. IV. Determination of the healing response. *J Periodontol* 1993;64:934-940.
56. CAFFESE R G, NAJSJELETI E C, MORRISON E C, SANCHEZ R. Guided tissue regeneration. Comparison of bioresorbable and non-bioresorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 1994;65:36-45.
57. LAURELL L L, FALK H, FORNELL J, JOHARD G, GOTTLow J. Clinical use of a bioresorbable matrix barrier in guided tissue regeneration therapy, case series. *J Periodontol* 1994;65:967-975.
58. TONETTI M S, PINI PRATO G P, CORTELLINI P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 1995;22:229-234.
59. TROMBELLI L, SCHINCAGLIA G P et al. Effect of Tetracycline HCL. Condition and Fibrin-Fibronectin System Application in the Treatment of Bucal Gingival Recession with Guided Tissue Regeneration. *J Periodontol* 1995;66:313-320.

60. TROMBELLI L, SCHINCAGLIA G P et al. Healing respons of human buccal gingival recession treated eP-TFE membranes. A retrospective raport. *J Periodontol* 1995;66:14-22.
61. FLORES de JACOBY L, ZIMMERMAN A, TSALIKIS L. Experiences with guided tissue regeneration in the treatment of advanced periodontal disease. A clinical re-entry study, part I. Vertical, horizontal and combined vertical and horizontal periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1994;21:113-117.
62. RACCUZZO M, LUNGO M, CORRENTE G, GANDOLFO S. Comparative Study a Bioresorable and a Non-Resorable of Human Buccal Gingival Recessions. *J Periodontol* 1996;67:7-14.
63. TINTI C, VICENZI G, CORTELLINI P et. al. Guided tissue regeneration in the treatment of human facial recession. A 12 case report. *J Periodontol* 1992;63:554-560.
64. MELLADO J R, SALKIN L M et al. A Comparative Study of EPTFE Periodontal Membranes with and withouth Decalcified Freeze-Dried Bone Allografts for the Regeneration of Interproximal Intraosseus Defects. *J Periodontol* 1995;66:751-755.
65. IVERSEN B, ALBANDAR J M et al. Bone density changes after 1 year in periodontal lesions treated surgically with or without ePTFE membrane placement. *J Clin Periodontol* 1996;23:512-516.
66. CORTELLINI P, PINI PRATO G P, TONETTI M S. Interproximal Free Gingival Grafts after Membrane Removal in Guided Tissue Regeneration Treatment of Infrabony Defects. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontal* 1995;66:488-493.
67. ANDEREGG C R, METZLER D G, NICOLL B K. Gingiva Thickness in Guided Tissue Regeneration and Associated Recession at Facial Furcation Defects. *J Periodontol* 1995;66:397-402.
68. ITO K, MURAI S. Adjacent Gingival Recession Treated with Expanted Polytetrafourethylene Membranes : A Report of 2 Cases. *J Periodontol* 1996;67:443-450.
69. GENON P, GENON-ROMAGNA C, GOTLOW J. Traitment des recossions gingivales par la regeneration tissulaire guidee: Barriere resorable. *J Periodontol* 1994;13:289-296.
70. TINTI C, VICENZI G et al. Expanded polytetraflori-deethylene titanium-reinforced membranes for regeneration of mucogingival recession defects. A 12 case report. *J Periodontol* 1994;65:1088-1094.
71. WANG H L, O NEAL R B et al. Evaluation of an absorable collagen membrane in treating Class II furcation defects. *J Periodontol* 1994;65:1029-1036.
72. BLACK B S, GHER M E et al. Comparative study of collagen and expanded PTEF membranes in the treatment of human Class II furcation defects. *J Periodontol* 1994;65:598-604.
73. BLUMENTHAL M. A clinical comparison of collagen membranes with ePTFE membranes in the treatment of buccal class II furcation defects. *J Periodontol* 1993;64:925-933.
74. CHEN C C, WANG H L et al. Evaluation of a Collagen Membrane with and withouth Bone Grafts in Treating Periodontal Infrabony Defects. *J Periodontol* 1995;66:838-847.
75. BECKER W, BECKER B E et al. A comparison of demineralize freeze-dried bone and autologous bone in induce bone formation humane extraction sockets. *J Periodontol* 1994;65:1128-1133.
76. WALLACE S C, GELLIN R G, MILLER M C, MISHKIN D J. Guided tissue regeneration with and withouth decalcified freeze-dried bone in mandibular Class II furcation invasions. *J Periodontol* 1994;65:244-254.
77. HUGOSON A, RAVALD N, FORNELL J, et al. Treatment of Class II Furcation Involments in Humans with Bioresorable and Nonresorable Guided Tissue Regeneration Barriers. A randomized Multi-Center Study. *J Periodontol* 1995;66:624-634.