

Membrane za parodontnu regeneraciju

Andrej Aurer
Ksenija Jorgić-Srdjak

Zavod za parodontologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

U ovome su članku prikazane različite vrste membrana za vođenu regeneraciju parodontnih tkiva. One se upotrebljavaju za pokrivanje defekata i poticanje regeneracije koštanih stijenki u parodontnome džepu. Membrana treba biti biokompatibilna i omogućiti da se stanice isključe kako bi se odvojio gingivni režanj od fibrinskoga ugruška te očuvao prostor za novu alveolnu kost i periodontni ligament.

Membrane mogu biti resorbirajuće i neresorbirajuće. Neresorbirajuće membrane zahtijevaju drugi kirurški zahvat kako bi ih se uklonilo, zbog čega se sve manje upotrebljavaju. Većina tih membrana izrađuje se od politetrafluoretilena, kao na primjer Gore-Tex membrane.

Resorbirajuće membrane skraćuju vrijeme liječenja, jer ih ne treba odstraniti nakon zahvata. Mogu biti od prirodnih materijala, pretežito od kolagena, i sintetičkih resorbirajućih materijala, najčešće derivata organskih alifatskih termoplastičnih polimera. Upotrebljava se poliglukolna i polilaktična kiselina. U tu skupinu spada Atrisorb membrana koja se priprema intraoperativno. Danas se ispituje i upotreba poliuretanskih membrana.

Idealnih membrana nema. Do sada se najviše rabe kolagene membrane koje imaju najbolju biokompatibilnost, iako im se vrijeme razgradnje teško može predvidjeti.

Ključne riječi: parodontni defekt, vođena tkivna regeneracija, resorbirajuće membrane, neresorbirajuće membrane.

Acta Stomat Croat
2005; 95-105

PREGLEDNI RAD
Primljeno: 20. svibnja 2004.

Adresa za dopisivanje:

Andrej Aurer
Zavod za parodontologiju
Stomatološki fakultet
Gundulićeva 5, 10 000 Zagreb

Uvod

Eksperimentalnom i kliničkom primjenom koncepcije vođene tkivne regeneracije (VTR) razvila se i upotreba različitih materijala u parodontnoj regenerativnoj terapiji. Prema Melcherovoj hipotezi (1) određene populacije stanica koje postoje u parodontu mogu stvarati nov cement, alveolnu kost i periodontni ligament, uz uvjet da uspiju naseliti parodontnu ranu. Kolagena vlakna moraju biti uložena u novostvoreni cement, s jedne strane, i alveolnu kost s druge, da se funkcija ponovno uspostavi, što zahtijeva

finu koordiniranost regeneracije ta tri tkiva. Hipotezu su prvi eksperimentalno potvrdili Karring i sur. (2-4) histološkom raščlambom. Pokazalo se da je takve uvjete moguće stvoriti ako se spriječi naseljavanje stanica epitela ili fibroblasta u prostor rane i omogućiti koronalna migracija stanica periodontnoga ligamenta. Upravo je potreba da se epitelne i vezivne stanice ginigive isključe iz parodontne rane dovela do razvoja i primjene membrana za VTR.

Prvi materijal klinički upotrijebljen u parodontnoj kirurgiji koji je omogućio regeneraciju cementa, pe-

riodontnog ligamenta i alveolne kosti bio je laboratorijski filter od acetata celuloze (3, 4). Time je prvi put histološki dokazana parodontna regeneracija kao odgovor na vođenu regeneraciju tkiva (4). Od tada su razvijene i modificirane membrane izrađene od mnogobrojnih materijala s ciljem da se postigne parodontna regeneracija. U ovome pregledu iznosimo svojstva različitih membrana za VTR, i pregled nekih *in vitro* i *in vivo* studija s njima u vezi.

Biomaterijal je neživ materijal koji se upotrebljava u medicini i stomatologiji za interakciju s biološkim sustavima (5). Materijal koji se unosi u organizam, poput membrana za VTR, mora ispuniti dva bitna uvjeta: neškodljivost i djelotvornost. Neškodljivost se provjerava različitim *in vitro* i *in vivo* testovima koji ispituju pojedine oblike biokompatibilnosti. Citotoksičnost u kulturi stanica, subkutana implantacija, krvna kompatibilnost, hemoliza, karcinogeneza, mutagenost, pirogenost, kratkoročna i dugoročna histološka reakcija tkiva neki su od testova za provjeru biokompatibilnosti (5-7).

Svojstva membrana za VTR opisalo je više autora (7-9). Uključuju biokompatibilnost, ekskluziju stanica, očuvanje prostora, tkivnu integraciju i jednostavnost uporabe. U budućnosti bi membrane trebale imati biološki aktivno djelovanje. Svojstvo ekskluzije stanica zahtijeva da membrana odijeli gingivni režanj od fibrinskoga ugruška u prostoru rane. Iako je to opće priznat uvjet, ne postoje kontrolirana istraživanja o ulozi toga svojstva u VTR tehnici. Sljedeće svojstvo je očuvanje prostora za novu alveolnu kost, periodontni ligament i cement zuba. Membrana mora izdržati sile žvakanja i tkivne tenzije režnja, te spriječiti kolaps mekih tkiva i smanjenje prostora rane (10-12). Svojstvo integracije u tkivo osigurava stabilizaciju rane i inhibiciju migracije epitela, što rezultira povećanjem vezivnoga pričvrstka (10, 13, 14). Važna je i jednostavnost uporabe membrana za VTR, što kliničaru olakšava kirurški zahvat.

Neresorbirajuće membrane

Neresorbirajuće membrane zadržavaju građu i oblik u tkivima, pa je da bi ih se uklonilo potreban još jedan kirurški zahvat, a to povećava traumu za pacijenta i cijeljenje parodonta, troškove i trajanje cijeloga liječenja.

Prve neresorbirajuće membrane odobrene za kliničku upotrebu bile su od ekspandiranoga politetrafluoretilena (ePTFE, Gore-Tex®). PTFE je fluorouglični polimer iznimne inertnosti i biokompatibilnosti, sprječava urastanje tkiva i ne izaziva reakciju stranoga tijela, ali je neporozan (15). ePTFE je kemijski istovjetan, izaziva minimalnu upalnu reakciju u raznim tkivima te dopušta urastanje tkiva, a u vaskularnoj se kirurgiji upotrebljava već čitav niz godina (16-18). Nastaje izlaganjem PTFE-a velikom vlačnom naprezanju koje stvara poroznu mikrostrukturu čvorića ili vlakana.

Gore-Tex® ePTFE membrana ima dva dijela. Prvi je otvoreni mikrostrukturirani ovratnik, smješten koronarno. On pospješuje urastanje vezivnoga tkiva (19), sprječava apikalnu migraciju epitela i osigurava stabilnost rane. Taj je dio membrane debljine 1 mm i 90% poroznosti (8). Drugi dio tvori okluzivna membrana koja održava prostor za regeneraciju, strukturno je stabilna i služi kao prepreka prema gingivnome režnju. Debljine je 0,15 mm i 30% poroznosti (8) (10, 11).

Histološki humani uzorci pokazali su da ePTFE membrane mogu dovesti do znatne parodontne regeneracije nakon razdoblja cijeljenja od 3 mjeseca (2). Šest mjeseci nakon što se postavila ePTFE membrana nađen je nov cement s inserirajućim vlaknima (20). Djelotvornost ePTFE membrana istraživala se je u mnogim kliničkim studijama (21-24). Neke studije ipak nisu pronašle znatnu razliku u usporedbi s konvencionalnom operacijom režnja s otvorenom kiretažom (25). Uporaba membrana može dovesti do lakših komplikacija poput boli, gnojenja i otekline. Komplikacije su nešto češće nego u konvencionalne parodontne kirurgije (26).

Gore-Tex® membrana modificirana je ugradnjom titanskoga pojačanja između dva sloja ePTFE-a, čime se povećava mehanička čvrstoća i bolje čuva prostor (7, 11, 20). Studije na životinjama su pokazale klinički relevantnu regeneraciju cementa i kosti dva mjeseca postoperativno (11, 27), a studije na ljudima nisu pronašle razlike u odnosu spram nemođificiranih membrana (21). Membrane s titanskim pojačanjem se osim za VTR tehniku upotrebljavaju i za vođenu regeneraciju kosti (VRK), odnosno za povećanje volumena bezuboga dijela alveolnoga grebena, što služi u pripremi ležišta za endosealne usadke u uvjetima kada nema dovoljne količine alveolne kosti.

Membrana od gustoga neporoznog PTFE-a (TefGen-FD[®]) ispitana je na defektima kalvarija štakora i rezultati su slični kao kod upotrebe ePTFE membrana, ali je tkivna integracija ograničena (28).

U literaturi je opisana upotreba drugih neresorbirajućih materijala kao membrana za VTR, poput nekoliko prikaza slučaja upotrebe koferdama (29, 30) i staklenoga ionomera (31). Iako je broj istraživanja oskudan, čini se da ti materijali ne ispunjavaju sve dosad navedene kriterije za provedbu vođene tkivne regeneracije.

Razvijena je i neresorbirajuća membrana kombinirana od pletenoga najlona nalijepljena na polupropusnu silikonsku membranu, presvučena kolagenim peptidima (BioBrane[®]). Nedostatci te membrane prevelika su savitljivost i nepredvidiv regenerativni odgovor (32, 33).

Uklanjanje membrane zahtijeva drugi kirurški zahvat, ugrožava uspjeh i može poremetiti cijeljenje te oštetiti svježe regenerirano osjetljivo tkivo (34), što je uz ostale čimbenike i potaknulo razvoj resorbirajućih membrana.

Resorbirajuće membrane

Resorbirajuće membrane nije potrebno vaditi nakon što ih se stavi, smanjuju neugodu i troškove pacijentima, te opasnost od kirurških komplikacija.

Zbog naravi resorbirajućih membrana nije moguće potpuno nadzirati trajanje njihove razgradnje. Naime, proces razgradnje počinje odmah pošto ih se postavi u tkivo. Brzina razgradnje pak može znatno varirati između pojedinaca, pogotovo pri uporabi materijala koji se enzimski razgrađuju, kao što je kolagen. Podatci u literaturi o poželjnome vremenu perzistencije membrane *in vivo* variraju od 4 tjedna do nekoliko mjeseci (35, 36). Zbog biološke razgradnje resorbirajuće membrane izazivaju odgovor tkiva koji bi mogao nepovoljno utjecati na cijeljenje rane i ugroziti regeneraciju. Resorbirajuće membrane dijelimo na prirodne i sintetičke.

Prirodni materijali

Kolagen se upotrebljava u medicini i stomatologiji zbog biokompatibilnosti i pospješivanja cije-

ljenja (37, 38). On ima niz povoljnih bioloških svojstava: slabo je imunogen (39, 40), izaziva hemostazu (41), privlači i aktivira stanice parodontnoga ligamenta i gingivne fibroblaste (42), i može augmentirati debljinu tkiva (43). Tijekom cijeljenja rane nastaje interakcija između kolagena i raznih vrsta stanica (44, 45).

Kolagen se dobiva iz životinjske kože, tetiva ili iznutrica. Prvo se izolira i pročišćuje enzimski ili kemijski, a zatim se prerađuje u razne oblike (46,47). Najčešća kemijska modifikacija kolagena je stvaranje poprečnih veza, obično izlaganjem aldehidima (48), što smanjuje apsorpciju vode, utječe na topljivost, brzinu razgradnje i povećava čvrstoću (46). Iako teoretski postoji opasnost od prijenosa bovine spongiformne encefalopatije (BSE), američka državna organizacija za kontrolu lijekova (FDA) dopustila je upotrebu kolagena na ljudima, a takvi su proizvodi dopušteni i na tržištu EU. Postoji više vrsta membrana na tržištu (tablica 1).

Složenost tehnološkog procesa proizvodnje može se prikazati na primjeru jedne od kolagenih membrana, Bio-Gide[®] membrane (Geistlich Biomaterials). Kolagen je svinjskoga podrijetla, proizvodnja se sastoji od nekoliko faza i uključuje nastanak kolagenoga dvosloja (49). Višesatno djelovanje lužinama, prema uputama EU, provodi se radi eliminacije virusne ili bakterijske kontaminacije materijala. Antigenost kolagena ovisi o dvjema terminalnim peptidnim regijama, koje se zatim otcjepljuju. Ciljanim postupcima pročišćavanja uklanjaju se ostatci lipida i proteina. Nakon toga se kontrolira strukturna kakvoća membrane raščlambom pojedinih segmenata. Konačni se proizvod sastoji od čistih kolagenih vlakana bez organskih ostataka ili zaostalih kemikalija. Naposljetku se kontrolira biokompatibilnost i sterilnost membrane.

Usađeni kolagen enzimski razgrađuju makrofagi i polimorfonuklearni neutrofilni, a brzina resorpcije može se uvelike razlikovati, ovisno o izvoru kolagena i modifikacijama (50). Resorpcija kolagene membrane počinje djelovanjem enzima kolagenaze koja dijeli molekulu kolagena na određenome mjestu. Nastali ulomci se denaturiraju i prelaze u želatinu, koju zatim gelatinaze i druge proteinaze razgrađuju do aminokiselina. Neki parodontni patogeni poput *Porphyromonas gingivalis* proizvode kolagenazu. Kako pri ekspoziciji membrane u fazi cijelje-

Tablica 1. Kolagene membrane dostupne na tržištu
Table 1. Collagen membranes currently available on the market

Ime / Name	Proizvođač / Manufactory	Izvor / Origin	Sastav / Composition	Brzina resorpcije / Resorption time
BioMend	Sulzer Calcitek	goveđa tetiva / bovine tendons	kolagen tip I / collagen class I	6-8 tjedana / weeks
BioMend-Extend	Sulzer Calcitek	goveđa tetiva / bovine tendons	kolagen tip I / collagen class I	18 tjedana / weeks
Periogen	Collagen Inc.	goveđi dermis / bovine corium	kolagen tip I i III / collagen class I and III	4-8 tjedana / weeks
Paroguide	Coletica	teleća koža / calf skin	kolagen tip I, 4% hondroitin sulfat / collagen class I, 4% chondroitin sulphate	4-8 tjedana / weeks
Biostite	Coletica	teleća koža / calf skin	hidroksiapatit, kolagen tip I, hondroitin sulfat / hydroxyapatit, collagen class I, chondroitin sulphate	4-8 tjedana / weeks
Biogide	Geistlich	svinjski dermis / porcine skin	kolagen tip I i III / collagen class I and III	24 tjedna / weeks
Tissue Guide	Koken Co.	goveđa tetiva i dermis / bovine tendons and skin	atelokolagen i kolagen / atelocollagen and collagen	4-8 tjedana / weeks
BioBar	Colbar Research Ltd.	goveđa tetiva / bovine tendons	kolagen tip I / collagen class I	6-8 mjeseci / months

preuzeto iz: Bunyaratavej P, Wang H-L. Collagen membranes: a review. J Periodontol 2001.

nja bakterije koloniziraju membranu, moguća je prebrza razgradnja i nepovoljan ishod zahvata (51).

Locci i sur. (52) usporedili su biokompatibilnost kolagena i PTFE-a. Pokazali su da je PTFE inhibirao DNA sintezu gingivnih fibroblasta, a da je membrana izrađena od kolagena hondroitin-sulfata stimulirala proliferaciju istih stanica. Usto je PTFE membrana bitno smanjila sintezu ekstracelularnoga matriksa, što sve govori u prilog biokompatibilnosti kolagena. Wang i sur. (53) su pokazali da osteoblasti znatno bolje adheriraju na površinu kolagenih nego neresorbirajućih membrana.

Dokazi potvrđuju (54) da je razdoblje u kojemu kolagena membrana ostaje intaktna kako bi spriječila apikalnu proliferaciju epitela duž korijena zuba dovoljno, jer je kritično vrijeme epitelne proliferacije oko 14 dana.

Pitaru i sur. (55) su ispitali utjecaj fibronektina i heparan sulfata na naseljenost površine korijena vezivnim tkivom nakon aplikacije kolagenih membrana i pokazali da njihov dodatak dovodi do 30 % veće prekrivenosti površine korijena vezivnim tkivom nego u membrane same.

Studije na životinjama ispitale su regenerativni potencijal kolagenih membrana. Membrana od bovinoga kolagena (BioGide®) resorbirala se za 8 tjedana, a membrana od kolagena dobivena iz štakorskih repova za 4 tjedna (56, 57). Kronični upalni infiltrat postojao je oko membrane, ali je nakon resorpcije postupno nestao. Obje membrane dovele su do regeneracije parodonta.

Membrana za vođenu regeneraciju tkiva od bovinoga kolagena tipa I proizvodi se od Ahilove tetive (BioMend®). Membrana je poluokluzivna (veličina pora 0,004 µm) i resorbira se za 4 do 8 tjedana. Kliničke studije pokazale su određenu djelotvornost, koja čini se ovisi o obliku i vrsti defekta (58-60), vjerojatno zbog slabijeg čuvanja prostora.

Još jedna membrana od kolagena tipa I, dobivenog od telećeg perikarda i poprečno vezanoga difenilfosforilazidom, upotrijebljena je za vođenu tkivnu regeneraciju. Histološki se nalazi znatan upalni odgovor, a resorbira se za 2 tjedna (61). Istraživanja na psima pokazala su slab regenerativni potencijal (62), no klinička istraživanja pokazala su učinkovitost u vođenoj regeneraciji (63, 64).

Histološka raščlamba mikrofibrilarne hemostat-ske kolagene membrane (Avitene[®]) dobivene iz bovino-ga korija u pokusu na ljudima nije pokazala bolje rezultate od kontrolne skupine (65). Membrana je nespretna za rukovanje. Kliničko vrjednovanje još jednoga hemostatskog kolagenog materijala (Collistat[®]) također nije pokazalo razlike u ishodu u usporedbi s kontrolnom skupinom. Histološko je vrjednovanje pokazalo da je materijal nestao već sedmog dana implantacije (66).

Parodi i sur. (67) su opisali histološki potvrđenu regeneraciju periodontnoga ligamenta, novoga cementa i alveolne kosti, bez znakova upale na pacijentu, nakon umetnute kolagene membrane obogaćene hondroitin sulfatom (Paroguide[®]).

Čini se da kolagene membrane imaju ograničenu vrijednost u vođenoj regeneraciji tkiva, vjerojatno zbog nedovoljne čvrstoće i kao posljedicu toga slabijega čuvanja prostora. Ipak je metaanaliza kliničkih istraživanja vođene tkivne regeneracije pokazala podjednaku učinkovitost onoj neresorbirajućih membrana (68).

Drugi prirodni materijali koji su iskušani u vođenoj regeneraciji tkiva s neznatnim uspjehom jesu dura mater (69, 70), oksidirana celuloza (71, 72) i laminarna kost (73).

Sintetični materijali

Sintetični resorbirajući materijali najčešće su derivati organskih alifatskih termoplastičnih polimera. Najviše se rabe poli- α -hidroksilne kiseline, u koje se ubraja polilaktična i poliglikolna kiselina, te njihovi kopolimeri. Jedna od prednosti polihidroksilnih kiselina jest što se hidrolizom razgrađuju do vode i ugljičnog dioksida. Brzina razgradnje može varirati, a produljuje se dodatkom laktida ili glikolida (74, 75).

Iako visoke koncentracije razgradnih produkata mogu biti toksične za stanice, *in vitro* je pokazana zadovoljavajuća biokompatibilnost (76). Ipak su u pasa četiri tjedna po usađivanju u parodont opažene jake reakcije stranoga tijela na usadke od poroznog polilaktičnog polimera, koje su omele stvaranje alveolne kosti (14).

Dvoslojna resorbirajuća membrana (Guidor[®]) od polilaktične kiseline i estera limunske kiseline acetil-

tributilcitrata prva se pojavila na tržištu. Vanjski sloj membrane, koji treba omogućiti integraciju pokrovnoga gingivnog reznja, ima četverokutne otvore (400-500/cm²). Čini se da takva površina uspješno potiče urastanje tkiva, jer se rijetko javlja recesija gingive nakon upotrebe te membrane (77, 78). Između unutarnjeg i vanjskoga sloja postavljeni su unutarnji stoperi koji stvaraju mjesto za urastanje tkiva. Unutarnji sloj ima manje okrugle otvore (4000-5000/cm²) i vanjske stopere koji čuvaju prostor između membrane i korijena zuba. Histološke studije na životinjama pokazale su da se membrana potpuno resorbira 6-12 mjeseci nakon implantacije i zadržava funkciju još najmanje 6 tjedana. Proces degradacije uključuje reakciju stranoga tijela, karakteriziranu pojavom makrofaga i multinuklearnih stanica (79). Djelotvornost membrane dokazana je u kliničkim studijama na raznim parodontnim defektima (80, 81). Nisu poznati razlozi zbog kojih je membrana povučena s tržišta.

Sintetična resorbirajuća membrana Resolute[®] sastoji se od okluzivne membrane glikolnog i laktičnoga kopolimera te porozne mreže poliglikolnih vlakana. Okluzivna membrana sprječava urastanje stanica, a porozni dio pospješuje integraciju u tkiva. Histološke studije su dokazale jednaku učinkovitost kao i neresorbirajuće membrane uz prosječni dobitak kliničkoga pričvrstka od 2 mm, uz dobitak 4 ili više mm u čak 85% liječenih mjesta, očuvanje strukture kroz 4 tjedna, te potpunu resorpciju 5-6 mjeseci nakon stavljanja (82-84).

Vlakna poliglaktina 910, kopolimera glikolida i l-laktida tvore gusto pletenu mrežu (Vicryl Periodontal Mesh[®]). Čini se da membrana gubi strukturu nakon dva tjedna, a potpuno je resorbirana za 4 tjedna ili dulje (85, 86, 78). Iako je u studijama na životinjama pokazana loša tkivna integracija i pojava recesija, kliničke studije su pronašle da je jednako djelotvorna kao i druge membrane za vođenu regeneraciju (87, 88).

Atrisorb[®] membrana je jedina membrana za vođenu regeneraciju tkiva koja se pripravlja intraoperativno. Polilaktični polimer je u tekućem obliku, otopljen u N-metil-2-pirolidonu. Membrana nepravilna oblika nastaje kroz 4-6 minuta po dodatku 0,9% fiziološke otopine u specijalnoj posudi. Terapeut sam izreže željeni oblik. Debljina membrane iznosi 600-750 μ m, lagano adherira, a stavlja se u

defekt blagim pritiskom. Histološki je utvrđena potpuna resorpcija nakon 6-12 mjeseci (89, 90). Klinička istraživanja dokazala su djelotvornost te membrane (91, 92).

Epi-Guide[®] je membrana od polimera polilaktične kiseline. Ima tri sloja koji bi trebali zaustaviti i zadržati stanice epitela i fibroblaste. Zadržava strukturu 20 tjedana, a potpuno se resorbira za 6-12 mjeseci.

Eksperimentalna Mempo[®] membrana izrađena od polidioksanona (PDS), polimera dioksanona, dvoslojne je građe. Prvi je potpuno nepropusan sloj, koji je prekriven omčama od PDS-a dugim 200 μm na gingivnoj strani namijenjenima integraciji s vezivnim tkivom. Klinički uspjeh nakon 2 godine je usporediv s polilaktičnim membranama (Guidor[®]), iako testirana membrana znatno češće dovodi do ekspanzije prigodom zarastanja (93).

Osim gore opisanih poliestera, ispitana je i mogućnost upotrebe poliuretana za izradbu resorbirajućih membrana (71, 94, 95). Poliuretani su organski polimeri koji sadržavaju uretansku skupinu -NH-CO-O-, što su spojevi s vrlo različitim svojstvima. Polieter uretani se razgrađuju enzimskom i oksidativnom razgradnjom (96, 97).

Pokusi na životinjama pokazali su da poliuretanske membrane bubre, a upale na rubovima režnjeva i recesija bile su izraženije nego kod uporabe polilaktične membrane (98, 93). Čini se da membrana postoji barem osam tjedana u tkivu nakon kliničke implantacije (98).

Perspektive vođene tkivne regeneracije

Jedan od glavnih nedostataka svih regenerativnih kliničkih zahvata jest razmjerno velika varijacija i mala predvidljivost dobitka kliničkoga pričvrstka i kosti (99,100). Budući proizvodi trebali bi zadržati biokompatibilnost ali imati bolju djelotvornost, što bi se moglo postići primjenom novih tehnika koje se razvijaju u srodnim biomedicinskim granama.

Uvjet za predvidljivu regeneraciju tkiva jest da nastane stimulacija prekursorskih stanica potrebnim glasničkim molekulama. Kontrola matičnih i progenitornih stanica u procesu parodontnog cijeljenja je složena i većim dijelom nerazjašnjena. Čini se da

različiti lokalno nastali čimbenici rasta igraju ulogu u privlačenju stanica na područje rane iz prostora koštane srži i periodontnog ligamenta.

Dobar primjer novih trendova je modifikacija površine membrane, a posebice inkorporacija adhezijskih molekula koje bi trebale fiziološkom aktivacijom stimulirati prijanjanje stanica i tkiva (101). Sljedeći korak mogao bi biti aplikacija specifičnih adhezijskih molekula, što bi dovelo do tkivne selekcije na površini membrane (102-104). Postoji dovoljno dokaza koji potvrđuju važnu ulogu adhezijskih molekula u parodontnom zdravlju i bolesti (105-108).

Kako bi se smanjio štetan utjecaj mikrobnog kontaminacije na ishod regenerativnoga zahvata, istražuje se dodatak antimikrobnih tvari (109, 110). Antimikrobno djelovanje moglo bi povoljno utjecati na ranu fazu cijeljenja i tako poboljšati ishod regenerativnoga zahvata. Ipak, jedno kliničko istraživanje nije pronašlo prednost dodatka metronidazola u resorbirajuću membranu (111).

Istražuje se i ugradnja čimbenika rasta i diferencijacije. Ima dovoljno dokaza da određeni čimbenici rasta i stanični medijatori mogu djelovati na kompetentne stanice u cijeljenju parodontne rane i regeneraciji tkiva kao što su cement i kost (112-115). Takve molekule primijenjene lokalno u odgovarajućem vehikulumu, čini se, djeluju na diferencijaciju i migraciju stanica u prostor rane. Primjer je razvoj kombiniranih membrana od polilaktida i alginata koje bi kontrolirano otpuštale TGF-β (116). Takva kombinacija mogla bi dovesti do velikih promjena u ishodu vođene tkivne regeneracije (117-119).

Zaključak

Uporaba membrana za vođenu regeneraciju može dovesti do znatne regeneracije parodonta te stvaranja cementa i inserirajućih vlakana, premda ni u jednom kliničkom istraživanju do sada nije postignuta potpuna regeneracija.

Prednost resorbirajućih membrana je u tome što nije potreban kirurški zahvat da ih se ukloni, a kolagene membrane imaju i prednosti bioloških svojstava samoga kolagena.

Proizvodi koji se primjenjuju za tkivnu regeneraciju trebaju zadržati biokompatibilnost ali razviti

bolju djelotvornost, što bi se moglo postići novim tehnikama i tehnologijama koje se razvijaju i primjenjuju u srodnim granama medicine.

Aplikacija specifičnih adhezijskih molekula trebala bi pripomoći selekciji tkiva na površini membrane. Dodatak antimikrobnih tvari mogao bi smanjiti mogućnost utjecaja mikrobnog kontaminacije na ishod regeneracije, a ugradnja čimbenika rasta trebala bi pospješiti biološki potencijal regeneracije kosti i cementa. Kombinacije tih tvari mogle bi dovesti do bitnih promjena u ishodu vođene regeneracije parodontnih tkiva. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se poboljšao klinički ishod, jer za sada nema dovoljno dokaza o kliničkoj djelotvornosti tih koncepcija. Bolje poznavanje čimbenika koji utječu na proces regeneracije vjerojatno će povećati predvidivost terapije koštanih defekata oko zuba ili usadka.

Literatura

- MELCHER AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976; 47: 256-60.
- GOTTLOW J, NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, WENNSTRÖM J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 604-16.
- NYMAN S, GOTTLOW J, KARRING T, LINDHE J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 257-65.
- NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 190-6.
- BLACK J. Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility. 2nd edn. New York: Marcel Dekker, 1992: 3-9.
- HANKER JS, GIAMMARA BL. Biomaterials and biomedical devices. *Science* 1988; 242: 885-92.
- HARDWICK R, HAYES BK, FLYNN C. Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. *J Periodontol* 1995; 66: 495-505.
- SCANTLEBURY TV. 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1993; 64: 1129-37.
- GREENSTEIN G, CATON J. Biodegradable barriers and guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000 1993; 1: 36-45.
- CHRISTGAU M, CAFFESSE RG, SCHMALZ G, D'SOUZA RN. Characterization of membrane-caused tissue reactions following GTR in canine furcations. *J Clin Periodontol* 1997; 27 (Suppl 1): 28-41.
- SIGURDSSON TJ, HARDWICK R, BOGLE GC, WIKESJÖ UME. Peirodental repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *J Periodontol* 1994; 65: 350-6.
- WIKESJÖ UME, NILVÉUS R, SELVIG KA. Significance of early healing events on periodontal repair. A review. *J Periodontol* 1992; 63: 158-65.
- WIKESJÖ UME, CLAFFEY N, EGELBERG J. Periodontal repair in dogs: effect of heparin treatment of the root surface. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 60-4.
- WIKESJÖ UME, NILVÉUS R. Periodontal repair in dogs: effect of wound stabilization on healing. *J Periodontol* 1990; 61: 719-24.
- USHER FC, WALLACE SA. Tissue reaction to plastics, a comparison of nylon, Orlon, Dacron, Teflon and Marlex. *Arch Surg* 1958; 76: 997-9.
- CAMPBELL CD, GOLDFARB D, ROE R. A small arterial substitute: expanded microporous polytetrafluoroethylene: patency versus porosity. *Ann Surg* 1975; 182: 138-43.
- ELLIOTT MP, JULER GL. Comparison of Marlex mesh and microporous Teflon sheets when used for hernia repair in the experimental animal. *Am J Surg* 1979; 137: 342-244.
- FLORIAN A, COHN LH, DAMMIN GJ, COLLINS JJ. Small vessel replacement with Gore-Tex. *Arch Surg* 1976; 111: 267-70.
- SCANTLEBURY TV. 1982-1992: A decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1993; 64: 1129-37.
- CORTELLINI P, PINI PRATO G, TONETTI MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1995; 66: 797-803.
- BECKER W, BECKER BE. Periodontal regeneration: a contemporary reevaluation. *Periodontol* 2000 1999; 19: 104-14.
- BUSER D, DULA K, HESS D, HIRT HP, BELSER UC. Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. *Periodontol* 2000 1999; 19:151-163.
- KARRING T, CORTELLINI P. Regenerative therapy: furcation defects. *Periodontol* 2000 1999; 19: 115-37.
- TROMBELLI L. Periodontal regeneration in gingival recession defects. *Periodontol* 2000, 1999; 19: 138-50.
- RATKA-KRÜGER P, NEUKRANZ E; RAETZKE PB. Guided tissue regeneration procedure with bioresorbable membranes versus conventional flap surgery in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 120-7.
- MURPHY KG. Postoperative healing complications associated with Gore-Tex Periodontal Material. I. Incidence and characterization. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995; 15: 363-75.
- WIKESJÖ UME, SELVIG KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000 1999; 19: 21-39.

28. CRUMP TB, RIVERA-HIDALGO F, HARRISON JW, WILLIAMS FE, GUO IY. Influence of three membrane types on healing of bone defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 365-74.
29. CORTELLINI P, PINI PRATO G. Guided tissue regeneration with a rubber-dam: a five-case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14: 9-15.
30. SALAMA H, RIGOTTI F, GIANCERRA R, SEIBERT J. The utilization of rubber dam as a barrier membrane for the simultaneous treatment of multiple periodontal defects by the biologic principle of guided tissue regeneration: case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14: 17-33.
31. ABITBOL T, SANTI E, SCHERER W, PALAT M. Using a resin-ionomer in guided tissue regenerative procedures: technique and application-case reports. *Periodontal Clin Investig* 1996; 18: 17-21.
32. AUKHIL I, PETERSSON E, SUGGS C. Guided tissue regeneration. An experimental procedure in beagle dogs. *J Periodontol* 1986; 57: 727-34.
33. TWOHWY SM, MELLONIG JT, TOWLE HJ, GRAY JL. Use of a synthetic skin substitute as a physical barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12: 383-93.
34. CORTELLINI P, PINI-PRATO G, TONETTI MS. Interproximal free gingival grafts after membrane removal in guided tissue regeneration treatment of intrabony defects. A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 1995; 66: 488-93.
35. CORTELLINI P, TONETTI MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000 2000; 22: 104-32.
36. ROBERT PM, FRANK RM. Periodontal guided tissue regeneration with a new resorbable polylactic acid membrane. *J Periodontol* 1994; 65: 414-22.
37. SCHROEDER HE, MÜNZEL-PEDRAZZOLI S, PAGE R. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch Oral Biol* 1973; 18: 899-923.
38. BARRON RE. *Anatomy and ultrastructure of bone*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers for the American Society for Bone and Mineral Research, 1996: 3-10.
39. SOO C, RAHBAR G, MOY RL. The immunogenicity of bovine collagen implants. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 431-4.
40. SCHLEGEL AK, MÖHLER H, BUSCH F, MEHL A. Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). *Biomaterials* 1997; 18: 535-8.
41. WANG CL, MIYATA T, WEKSLER B, RUBIN AL, STENZEL KH. Collagen-induced platelet aggregation and release. II. Critical size and structural requirements of collagen. *Biochim Biophys Acta* 1978; 544: 568-77.
42. YAFFE A, EHRlich J, SHOSHAN S. Restoration of periodontal attachment employing enriched collagen solution in the dog. *J Periodontol* 1984; 55: 623-8.
43. PITARU S, TAL H, SOLDINGER M, NOFF M. Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dogs. *J Periodont* 1989; 24: 247-53.
44. GRINNELL F. Cell-collagen interactions: overview. *Methods Enzymol* 1982; 82 (part A): 499-503.
45. KLEINMAN HK, KLEBE RJ, MARTIN GR. Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells. *J Cell Biol* 1981; 88: 473-85.
46. KHOR E. Methods for the treatment of collagenous tissues for bioprotheses. *Biomaterials* 1997; 18: 95-105.
47. LI ST. *Biologic biomaterials: tissue derived biomaterials (collagen)*. U: Bronzino JD, ur. *The biomedical engineering handbook*. Boca Raton: CRC Press, 1995: 627-47.
48. PETITE H, FREI V, HUC A, HERBAGE D. Use of diphenylphosphorylazide for cross-linking collagen based biomaterials. *J Biomed Mater Res* 1994; 28: 159-65.
49. MÖHLER H. Analysis of immunogenicity of the collagen-membranes Bio-Gide B and Bio-Gide. Research report, Institute of Pharmacology, University of Zürich.
50. CHVAPIL M. The fate of natural tissue prostheses. U: Williams DF, ur. *Fundamental aspects of biocompatibility*. Boca Raton: CRC Press, 1995: 87-104.
51. CHEN Y-T, WANG H-L, LOPATIN DE, O'NEAL RB, MACNEIL RL. Bacterial adherence to guided tissue regeneration barrier membranes exposed to the oral environment. *J Periodontol* 1997; 68: 172-9.
52. LOCCI P, CALVITTI M, BELCASTRO S. Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1997; 68: 857-63.
53. WANG HL, MIYAUCHI M, TAKATA T. Initial attachment of osteoblasts to various guided bone regeneration membranes: an *in vitro* study. *J Periodontal Res* 2002; 37: 340-4.
54. MINABE M, KODAMA T, KOGOU T. Different cross-linked types of collagen implanted in rat palatal gingiva. *J Periodontol* 1989; 60: 35-43.
55. PITARU S, NOFF M, GROSSKOPF A, MOSES O. Heparan sulfate and fibronectin improve the capacity of collagen barriers to prevent epithelial migration of the junctional epithelium. *J Periodontol* 1991; 62: 598-601.
56. BLUMENTHAL NM. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol* 1988; 59: 830-6.
57. PITARU S, TAL H, SOLDINGER M, GROSSKOPF A, NOFF M. Partial regeneration of periodontal tissues using collagen barriers. Initial observations in the canine. *J Periodontol* 1988; 59: 380-6.
58. SHIEH A-T, WANG H-L, O'NEAL RB, GLICKMAN GN, MACNEIL RL. Development and clinical evaluation of a root coverage procedure using a collagen barrier membrane. *J Periodontol* 1997; 68: 770-8.

59. WANG H-L, O'NEAL RB, THOMAS CL, SHYR Y, MACNEIL RL. Evaluation of an absorbable collagen membrane in treating class II furcation defects. *J Periodontol* 1994; 65: 1029-36.
60. YUKNA CN, YUKNA RA. Multi-center evaluation of bioabsorbable collagen membrane for guided tissue regeneration in human class II furcations. *J Periodontol* 1996; 67: 650-7.
61. MILLER N, PENNAUD J, FOLIGUET B, MEMBRE H, AMBROSINI P, PLOMBAS M. Resorption rates of 2 commercially available bioresorbable membranes. A histomorphometric study in a rabbit model. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1051-9.
62. CRIGGER M, BOGLE GC, GARRET S, GANTES BG. Repair following treatment of circumferential periodontal defects in dogs with collagen and exposed polytetrafluoroethylene barrier membranes. *J Periodontol* 1996; 67: 403-13.
63. BENQUÉ E, ZAHEDI S, BROCARD D, OSCABY F, JUSTSUMUS P, BRUNEL G. Guided tissue regeneration using a collagen membrane in chronic adult and rapidly progressive periodontitis patients in the treatment of 3-wall intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 544-9.
64. PARODI R, SANTARELLI G, CARUS G. Application of slow-resorbing collagen membrane to periodontal and peri-implant guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996; 16:174-85.
65. TANNER MG, SOLT CW, VUDDHAKANOK S. An evaluation of new attachment formation using a microfibrillar collagen barrier. *J Periodontol* 1988; 59: 524-30.
66. PAUL BF, MELLONIG JT, TOWLE HJ, GRAY JL. Use collagen barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12: 123-31.
67. PARODI R, CARUSI G, SANTARELLI G, NANNI F. Guided tissue regeneration employing a collagen membrane in a human periodontal bone defect. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997.; 17: 283-91.
68. EVANS GH, YUKNA RA, CAMBRE KM, GARDINER DL. Clinical regeneration with guided tissue barriers. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 74-81.
69. GARRETT S; MARTIN M, EGELBERG J. Treatment of periodontal furcation defects. Coronally positioned flaps versus dura mater membranes in class II furcation defects. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 179-85.
70. YUKNA RA. Clinical human comparison of expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane and freeze-dried dura mater allografts for guided tissue regeneration of lost periodontal support. I. Mandibular molar class II furcations. *J Periodontol* 1992; 63: 431-42.
71. GALGUT PN. Oxidized cellulose mesh used as a biodegradable barrier membrane in the technique of guided tissue regeneration. A case report. *J Periodontol* 1990; 61: 766-8.
72. LING L-J, HUNG S-L, LEE C-F, CHEN Y-T, WU K-M. The influence of membrane exposure on the outcomes of guided tissue regeneration: clinical and microbiological aspects. *J Periodont Res* 2003; 38: 57-63.
73. SCOTT TA, TOWLE HJ, ASSAD DA, NICOLL BK. Comparison of bioabsorbable laminar bone membrane and non-resorbable ePTFE membrane in mandibular furcations. *J Periodontol* 1997; 68: 679-86.
74. BERGSMA JE, ROZEMA FR, BOS RRM, BOERING G, DE BRUIJN WC, PENNING S AJ. *In vivo* degradation and biocompatibility study of *in vitro* pre-degraded as-polymerized polylactide particles. *Biomaterials* 1995; 16: 267-74.
75. MARCATO B, PAGANETTO G, FERRARA G, CECCHIN G. High-performance liquid chromatographic determination of some of the hydrolytic decomposition products of poly(α -hydroxyacid). *J Chromatogr B* 1996; 682: 147-56.
76. IGNATIUS AA, CLAES LE. *In vitro* biocompatibility of bioresorbable polymers: poly(L,DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide). *Biomaterials* 1996; 17: 831-9.
77. EICKHOLZ P, KIM T-S, HAUSMANN E. Long-term results of guided tissue regeneration therapy with non-resorbable and bioabsorbable barriers. I. Class II furcations. *J Periodontol* 2001; 72: 35-42.
78. LUNDGREN D, LAURELL L, GOTTLAW J, RYLANDER H, MATHISEN, NYMAN S, RASK M. The influence of the design of two different bioresorbable barriers on the results of guided tissue regeneration therapy. An intra-individual comparative study in the monkey. *J Periodontol* 1995; 66: 605-12.
79. GOTTLAW J, LAURELL L, LUNDGREN D, MATHISEN T, NYMAN S, RYLANDER H, BOGENTOF C. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: a longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14: 436-49.
80. FALK H, LAURELL L, RAVALD N, TEIWIK A, PERSON R. Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a bioresorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 1997; 68: 571-81.
81. HARRIS RJ. A comparative study of root coverage obtained with guided tissue regeneration utilizing a bioresorbable membrane versus the connective tissue with partial-thickness double pedicle graft. *J Periodontol* 1997; 68: 779-90.
82. CORTELLINI P, PINO PRATO GP, TONETTI MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1996; 67: 217-23.
83. HÜRZELER MB, QUINONES CR, CAFFESSE RG, SCHÜPBACH P, MORRISON EC. Guided periodontal tissue regeneration in interproximal intrabony defects following treatment with a synthetic bioabsorbable barrier. *J Periodontol* 1997; 68: 489-97.
84. LINDHE J, PONTORIERO R, BERGLUNDH T, ARAUJO M. The effect of flap management and bioresorbable occlusive devices in GTR treatment of degree III furcation defects. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 276-83.
85. CATON J, GREENSTEIN G, ZAPPA U. Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects. *J Periodontol* 1994; 65: 1037-45.

86. FLEISCHER N, DE WAAL H, BLOOM A. Regeneration of lost attachment apparatus in the dog using Vicryl absorbable mesh (Polyglactin 910). *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988; 8(2): 44-55.
87. CHRISTGAU M, SCHMALZ G, WENZEL A, HILLER KA. Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes: 30-month results. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 17-27.
88. ZYBUTZ MD, LAURELL L, RAPPAPORT DA, PERSOSON GR. Treatment of intrabony defects with resorbable materials, non-resorbable materials and flap debridement. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 169-78.
89. BOGLE G, GARRETT S, STOLLER NH, SWANBOM DD, FULFS JC, RODGERS PW, WHITMAN S, DUNN RL, SOUTHARD GL, POLSON AM. Periodontal regeneration in naturally occurring class II furcation defects in beagle dogs after guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers. *J Periodontol* 1997; 68: 536-44.
90. POLSON AM, SOUTHARD GL, DUNN RL, POLSON AP, YEWYEWY GL, SWANBOM DD, FULFS JC, RODGERS PW. Periodontal healing after guided tissue regeneration with Atrisorb barriers in beagle dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995; 15: 575-89.
91. GARRETT S, POLSON AM, STOLLER NH, DRISKO CL, CARTON JG, HARCOLD CQ, BOGLE G, GREENWELL H, LOWENGUTH RA, DUKE SP, DEROUEN TA. Comparison of a bioabsorbable GTR barrier to a non-absorbable barrier in treating human class II furcation defects. A multi-center parallel design randomized single-blind trial. *J Periodontol* 1997; 68: 667-75.
92. EICKHOLZ P, KIM T-S, STEINBRENNER H, DÖRFER C, HOLLE R. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers: intrabony defects and class II furcations. *J Periodontol* 2000; 71: 999-1008.
93. CHRISTGAU M, BADER N, FELDEN A, GRADL J, WENZEL A, SCHMALZ G. Guided tissue regeneration in intrabony defects using an experimental bioresorbable polydioxanon (PDS) membrane. A 24-month split-mouth study. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 710-23.
94. SCHÜPBACH P, GABERTHUEL T, LUTZ F, GUGGENHEIM B. Periodontal repair or regeneration: structures of different types of new attachment. *J Periodont Res* 1993; 28: 281-93.
95. WARRER K, KARRING T, NYMAN S, FOGOLEWSKI S. Guided tissue regeneration using biodegradable membranes of polylactic acid or polyurethane. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 633-40.
96. PINCHUK L. A review of biostability and carcinogenicity of polyurethanes in medicine and the new generation of 'biostable' polyurethanes. *J Biomater Sci Polymer Educ* 1994; 6: 225-67.
97. RATNER BD, GLADHILL KW, HORBETT TA. Analysis of *in vitro* enzymatic and oxidative degradation of polyurethanes. *J Biomed Mater Res* 1988; 22: 509-27.
98. LEGHISSA GC, BOTICELLI AR. Resistance to bacterial aggression involving exposed nonresorbable membranes in the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11: 210-5.
99. MACNEIL LM, SOMERMAN MJ. Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrasts. *Periodontology* 2000 1999; 19: 8-20.
100. KORNMAN KS, ROBERTSON PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontology* 2000 2000; 22: 22-43.
101. IKADA Y. Surface modification of polymers for medical applications. *Biomaterials* 1994; 15: 725-36.
102. MASSIA SP, HUBBELL JA. Human endothelial cell interactions with surface-coupled adhesion peptides on nonadhesive glass substrate and two polymeric biomaterials. *J Biomed Mater Res* 1991; 25: 223-42.
103. MAZZUCOTELLI JP, MOCZAR M, ZEDEL L, BAMBANG LS, LOISANCE D. Human vascular endothelial cells on expanded PTFE precoated with an engineered protein adhesion factor. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 112-7.
104. TAMURA RN, ODA D, QUARANTA V, PLOPPER G, LAMBERT R, GLASER S, JONES JC. Coating of titanium alloy with soluble laminin-5 promotes cell attachment and hemidesmosome assembly in gingival epithelial cells: potential application to dental implants. *J Periodont Res* 1997; 32: 287-94.
105. MEYLE G. Leukocyte adhesion deficiency and prepubertal periodontitis. *Periodontol* 2000 1994; 6: 26-36.
106. MURAKAMI S, SHIMABUKURO Y, SAHO T, HINO E, KASAI D, HASHIKAWA T, HIRANO H, OKADA H. Immunoregulatory roles of adhesive interactions between lymphocytes and gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 1997; 32: 110-4.
107. TONETTI MS, STRAUB AM, LANG NP. Expression of the cutaneous lymphocyte antigen and the alpha IEL beta 7 integrin by intraepithelial lymphocytes in healthy and diseased human gingiva. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 1123-32.
108. WALDROP TC, ANDERSON DC, HALLMON WW, SCHMALSTIEG FC, JACOBS RL. Periodontal manifestations of the heritable Mac-1, LFA-1, deficiency syndrome. Clinical, histopathologic and molecular characteristics. *J Periodontol* 1987; 58: 400-16.
109. MARKMAN C, FRACALANZZA SE, NOVAES AB JR, NOVAES AB. Slow release of tetracycline hydrochloride from a cellulose membrane used in guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1995; 66: 978-83.
110. SLOTS J, SMITH MACDONALD E, NOWZARI H. Infectious aspects of periodontal regeneration. *Periodontol* 2000 1999; 13: 64-72.
111. KURTIS B, UNSAL B, CETINER D, GULTEKIN E, OZCAN G, CELEBI N, OCAK O. Effect of poly(lactide/glycolide) (PLGA) membranes loaded with metronidazole on periodontal regeneration following guided tissue regeneration in dogs. *J Periodontol* 2002; 73: 694-700.
112. MOHAN S, BAYLINK DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop* 1991; 263: 30-48.

113. SIGURDSSON TJ, LEE MB, KUBOTA K, TUREK TJ, WOZNEY JM, WIKESJÖ UME. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. *J Periodontol* 1995; 66: 131-8.
114. CHUNG CP, KIM DK, PARK YJ, NAM KH, LEE SJ. Biological effects of drug-loaded biodegradable membranes for guided tissue regeneration. *J Periodont Res* 1997; 32: 172-5.
115. HOLLINGER JO, LEONG K. Poly(α -hydroxy acids): carriers for bone morphogenetic proteins. *Biomaterials* 1996; 17: 187-94.
116. MILLELA E, BARRA G, RAMIRES PA, LEO G, AVERSA P, ROMITO A. Poly(L-lactide) acid / alginate composite membranes for guided tissue regeneration. *J Biomed Mater Res* 2001; 57: 248-57.
117. MEIKLE MC, MAK WY, PAPAIOANNOU S, DAVIES EH, MORDAN N, REYNOLDS JJ. Bone-derived growth factors release from poly(alpha-hydroxy acid) implants *in vitro*. *Biomaterials* 1993; 13: 177-83.
118. NIMNI ME. Polypeptide growth factors: targeted delivery systems. *Biomaterials* 1997; 18: 367-74.
119. WIKESJÖ UME, RAZI SS, SIGURDSSON TJ, TATAKIS DN, LEE MB, ONGPIPATTANAKUL B, NGUYEN T, HARDWICK R. Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 475-81.