

성견 1벽성 골내낭 결손부의 조직재생에 대한 수종의 차폐막의 조직학적 평가

양진혁¹, 채경준¹, 윤정호³, 송시은¹, 이용근², 조규성¹, 김종관¹, 최성호^{1*}

1. 연세대학교 치과대학 치주과학교실, 치주조직재생연구소

2. 연세대학교 치과대학 치과생체재료공학교실 및 연구소

3. 관동대학교 의과대학 명지병원 치과

Histologic evaluation of various membranes on periodontal tissue regeneration of 1-wall intrabony defects in dogs

Jin-Hyuk Yang¹, Gyung-Joon Chae¹, Jeong-Ho Yun³, Si-Eun Song¹, Yong-Keun Lee², Kyoo-Sung Cho¹, Chong-Kwan Kim¹, Seong-Ho Choi^{1*}

1. Department of Periodontology, Oral Science Research Center, College of Dentistry, Yonsei University

2. Department and Research Institute of Dental Biomaterials and Bioengineering, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Korea

3. Department of Dentistry, College of Medicine, Kwandong University, Myongji Hospital, Gyeonggi, Korea

ABSTRACT

Purpose: In dental clinical fields, various periodontal membranes are currently used for periodontal regeneration. The periodontal membranes are categorized into two basic types: resorbable and non-resorbable. According to the case, clinician select which membrane is used. Comparing different membranes that are generally used in clinic is meaningful. For this purpose, this study evaluates histological effects of various membranes in canine one wall intrabony defect models and it suggest a valuation basis about study model.

Material and Method: The membranes were non-resorbable TefGen Plus[®], resorbable Gore Resolut XT[®] and resorbable Osteoguide[®]. One wall intrabony defects were surgically created at the second and the mesial aspect of the fourth mandibular premolars in either right or left jaw quadrants in two dogs. The animals were euthanized 8 weeks post-surgery when block sections of the defect sites were collected and prepared for histological evaluation.

Results: 1. While infiltration of inflammatory cells were observed in control, TefGen Plus[®] and Gore Resolut XT[®], it was not observed in Osteoguide[®].

2. TefGen Plus[®] had higher integrity than others and Osteoguide[®] was absorbed with folding shape. Gore Resolut XT[®] was divided several parts during resorption and it was also absorbed from inside.

3. Quantity of new bone and new cementum was not abundant in all membranes.

4. For histologic evaluation of membranes we should consider infiltration of inflammatory, migration of junctional epithelium, integrity of membrane, quantity of new bone and new cementum, connective tissue formation and aspect of resorption.

Conclusion: This histologic evaluation suggests that Osteoguide[®] provides periodontal regenerative environment with less inflammatory state. It is meaningful that this study model suggests a valuation basis about other study model. (*J Korean Acad Periodontol* 2008;38:51-58)

KEY WORDS: periodontal tissue regeneration; 1-wall intrabony defects; membrane

서론

파괴된 치주조직을 재생시키는 것은 치주 치료의 목적이며

^{1,2)} 이를 위해 치주과학 영역에서 많은 연구와 실험들이 이루

어졌으며 이를 바탕으로 다양한 술식들이 고안되었으며 사용되고 있다. 치주조직을 재생시켜서 기능뿐만 아니라 심미성을 회복시키는 것도 중요한 쟁점이 되어가고 있는 것은 임플란트 식립을 위한 골유도재생술(Guided bone regeneration: GBR)이 최근 치과계에서 주목받는 경향과 무관하지 않다. 골유도재생술(GBR)은 차폐막을 이용하여 재생에 조직유도재생술(Guided tissue regeneration: GTR)의 개념에 근간을 두고 있는데 차폐막에 의해 골형성에 관여하는 세포만 선택적으로 군집시켜 골재생을 유도하는 술식이다³⁻⁷⁾.

Correspondence: Seong-Ho Choi

Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University
134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea

e-mail: shchoi726@yuhc.ac, Tel: 82-2-2228-3189, Fax: 82-2-392-0398

* 본 연구는 2007년도 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비 지원(과제번호 01722의료기기482)으로 수행됨.

접수일: 2008년 2월 19일; 채택일: 2008년 2월 28일

이러한 골유도재생술이나 조직유도재생술에 사용되는 차폐막은 적절한 공간유지가 이루어져 혈병을 보호하고 조직재생을 위해 필요하지 않은 세포들을 차단하고 필요한 세포들만을 선택적으로 재군집하여 창상 부위에서 원하는 조직을 재생할 수 있는 것이 가장 중요한 요건이다. 또한 차폐막은 생체적합성, 조직적합성, 영양분의 전달력, 임상적 조작 용이성 등의 조건도 아울러 갖추어야 한다⁸⁾. 자연적인 공간유지가 어려울 때에는 frame, screw, pin, 골이식재 등을 차폐막과 함께 이용할 수 있으며⁹⁻¹²⁾, 재생효과를 극대화하기 위해 많은 재료들이 개발되고 있으며 다양한 술식들이 시도되고 있다.

추가적인 골 이식재 등을 사용하는 것 이외에 재생효과의 향상을 위해서 차폐막 자체의 물성이 우수해야 할 것이다. 차폐막 중에서 비흡수성으로 주로 쓰이는 extended polytetrafluoroethylene(ePTFE) 차폐막은 공간유지 등 차폐막의 필수요건을 대체로 갖추고 있지만 추후 차폐막을 제거하는 2차 수술이 요구되고 조기에 막이 노출될 시 감염의 위험이 있는 단점을 가지고 있다¹³⁻¹⁶⁾. 따라서 차폐막의 노출은 재생효과를 최소화 시키므로 정확한 적응증, 술식, 감염조절이 필수적이다¹⁷⁾. 이러한 비흡수성 차폐막의 문제점을 극복하기 위해 흡수성 차폐막에 대한 관심이 옮겨가게 되었다. 흡수성 막의 소재로는 교원질(collagen), polylactic acid(PLA), polyglactin acid(PGA), polyurethane, PLA/PGA 공중합체(copolymer) 등의 생흡수성 고분자들이 있다¹⁸⁻²¹⁾. Chung 등²²⁾은 교원질 흡수성 차폐막의 효과를 보고하였고 Magnusson 등²³⁾은 PLA 흡수성 차폐막의 신부착과 골 재생에 효과가 비흡수성 차폐막에 비해 우수하다는 것을 성견을 이용한 실험을 통해 보고하였다. Hugoson 등²⁴⁾과 Bratthal 등²⁵⁾은 PLA/PGA 차폐막이 e-PTFE와 비슷한 임상효과를 보이면서도 e-PTFE에서 나타난 합병증이 없다는 연구결과를 보고하였다. 하지만 이러한 흡수성 차폐막도 몇 가지 단점이 있는데, 흡수속도가 부적절하고 견고성이 부족하여 조직재생에 필요한 시간만큼 공간을 유지하기 힘들어 조직재생의 양이 한정적이고 외형이 좋지 않을 수 있다는 점이다^{26,27)}.

현재 임상에서 흔히 사용하고 있는 수종의 차폐막들을 비교 평가하는 것은 수많은 종류의 차폐막들 중 술자가 선택하는데 좋은 기준이 될 수 있기에 큰 의미를 부여할 수 있다. 따라서 이 연구의 목적은 성견 1벽성 치주 결손부에서 흡수성 차폐막과 비흡수성 차폐막의 조직재생효과를 조직학적으로 비교관찰하는 것이다.

재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

본 연구에서는 생후 1년 이상 된 체중 25kg 내외의 성견 2마리를 사용하였다. 실험 전 실험 동물의 영구치는 완전히 맹출되어 있었으며 치주조직은 염증이 없는 건강한 상태였다.

2) 차폐막

실험에 사용된 재료는 수종의 차폐막으로 비흡수성으로는 TefGen Plus[®](Lifecore Biomedical, MN., USA)가 사용되었으며, 흡수성으로는 Gore Resolut XT[®](W.L Gore & Associate, Flagstaff, AZ., USA), Osteoguide[®] (Implantium Instrument, Seoul, Korea)가 사용되었다.

2. 실험방법

1) 발치 및 치조골 결손부 형성

해당 실험동물인 성견을 Pentobarbital(Entobar, Hanlim Pharmaceuticals, Seoul, Korea) 30 mg/kg으로 정맥주사하여 전신마취를 시키고 2% Lidocaine HCl로 양측 하악 소구치 부위의 협점막에 침윤마취를 시켰다. 견치 부위부터 제1대구치 부위까지 열구형 절개를 시행한 후 치은 박리술을 시행하고, Bur와 Chisel을 이용하여 성견의 하악 양측 제3소구치를 발치점자를 이용하여 발치하였다. 8주 후 치유기간을 거친 후 같은 방법으로 전신마취 및 침윤마취를 시행한 후 실험부위에 협설로 치은판막을 형성한 후 근원심 폭경 및 높이를 4×4×4 mm 1면 골결손부를 제2소구치 원심면과 제4소구치 근심면에 형성하였다. 형성된 치조골 결손부의 치근면에 대해 치근활택술을 시행하고 기저부 치근쪽에 1/4 round bur로 notch를 형성하여 참고점으로 삼고, 설정된 골 결손부에 차폐막을 위치시킨 후 4-0 봉합사로 봉합하였다. 술 후 2주간 항생제(Ampicillin 500 mg/day)를 정맥주사로 투여하며 0.12% Chlorhexidine 용액으로 구강 청결을 유지시킨 후, 2주 후에 봉합사를 제거하고, 8주 후에 희생시켜 인접조직을 포함한 실험부위를 적출하였다.

2) 실험군 설정

형성된 치조골 결손부위에 어떠한 처치도 시행하지 않은 군

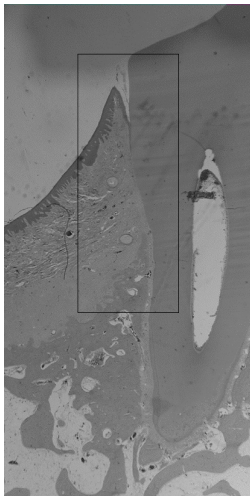


Figure 1. Control 8weeks
(x10, H-E)

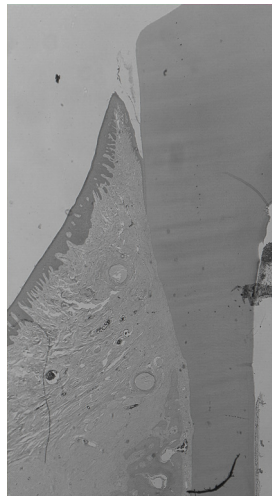


Figure 2. Control 8weeks
(x20, H-E)

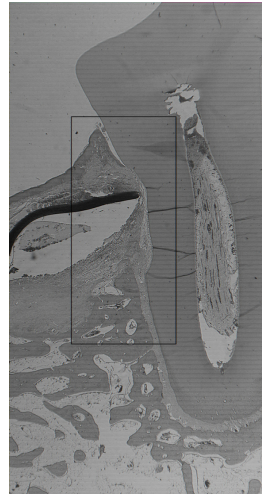


Figure 3. TefGen Plus[®]
8weeks(x10, H-E)

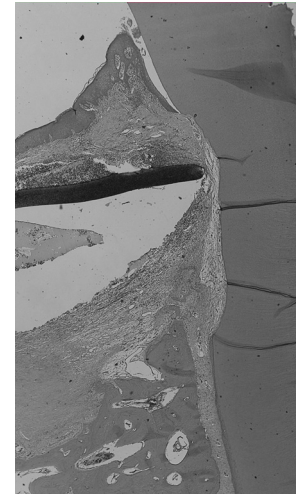


Figure 4. TefGen Plus[®]
8weeks(x20, H-E)

을 대조군(Control)으로 정하고 비흡수성 차폐막 TefGen Plus[®]을 사용한 군을 실험1군(Group 1), 흡수성 차폐막 Gore Resolut XT[®]를 사용한 군을 실험2군(Group 2), 흡수성 차폐막 Osteoguide[®]를 사용하여 실험한 것을 실험3군(Group 3)으로 설정하였다.

3) 평가방법

① 임상적 관찰

임상적 관찰을 통해 염증의 정도, 합병증 발생 등을 관찰한다.

② 조직학적 관찰

적출한 조직을 10% 중성 formalin에 10일간 고정시키고 nitric acid로 1주일간 탈회시킨 후, 통법에 따라 paraffin 포매하고 5 μ m, 두께 60 μ m의 간격으로 근원심 방향의 연속 절편을 한 block 당 4개씩 만들어 Hematoxyline-Eosin으로 염색한 후 광학 현미경으로 관찰하였다. 조직학적 관찰을 통해 염증상태, 접합상피의 이동, 결합조직의 생성, 신생골 및 신생 백악질을 관찰한다.

결과

1. 임상적 관찰

임상적으로 치유과정에서 별다른 특이한 사항이 없었으며 염증 소견이나 알레르기 반응 등의 합병증은 생기지 않았다.

2. 조직학적 관찰

1) 대조군

다른 실험군에 비해 접합상피가 치아의 치근단 방향으로 이동되어 있으며 접합상피 아래로 염증 세포의 침윤이 관찰되었다. 신생골과 신생 백악질의 형성은 거의 생성되지 않았으며 골결손부는 결합조직으로 치유된 양상을 보였으며 접합상피 하방으로 치아의 장축과 평행하게 결합조직이 부착되어 있는 상태를 보이고 있다(Fig. 1, 2).

2) 실험 1군(TefGen Plus[®] 차폐막)

비흡수성 차폐막이 결손부 상부에서 관찰할 수 있으며 차폐막 주위로 염증세포의 침투가 관찰된다. 접합상피의 일부가 치근단 방향으로 이동되어 있으며 차폐막 하부로 신생골과 신생 백악질의 형성이 일부 관찰되며 흡수된 치근면과 치아 장축에 평행하게 부착된 결합조직을 관찰할 수 있다. 차폐막의 형태는 잘 유지를 하고 있으나 하부 결손부는 상당부분 빈 공간으로 남아있는 소견을 보이고 있다(Fig. 3, 4).

3) 실험 2군(Gore Resolut XT[®] 차폐막)

치근단 방향으로 접합상피의 이동이 관찰되며 차폐막이 골결손부에서 공간유지가 완전히 이루어지지 않아 결합조직의 형성이 비교적 많이 관찰된다. 흡수된 차폐막이 만든 빈 공간이 관찰되며 차폐막의 흡수된 양상은 분해되면서 나누어지며 내부로도 흡수되는 양상을 보이고 있다. 차폐막 하방

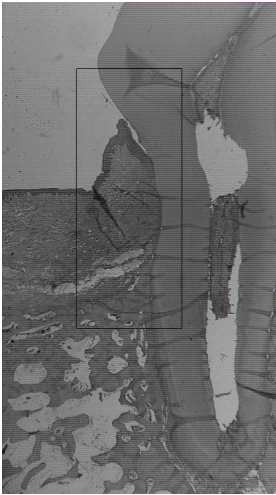


Figure 5. Gore Resolut XT® 8weeks(x10, H-E)

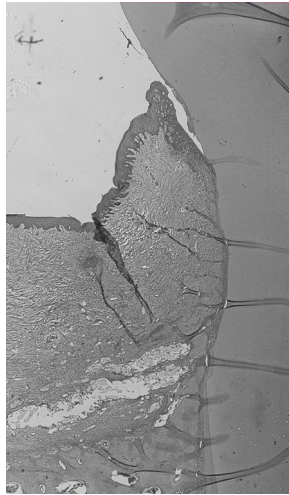


Figure 6. Gore Resolut XT® 8weeks(x20, H-E)

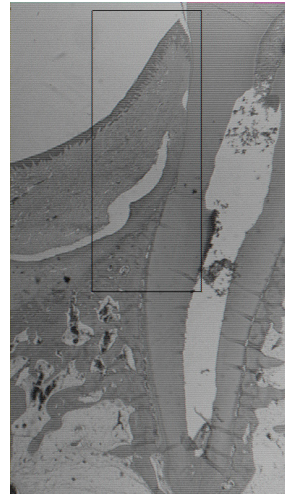


Figure 7. Osteoguide® 8weeks (x10, H-E)

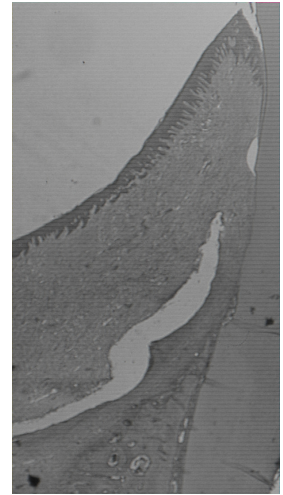


Figure 8. Osteoguide® 8weeks (x20, H-E)

으로 신생골과 신생백악질 형성이 일부 관찰되며 결합조직 내로 염증세포가 침투된 소견을 보이고 있다. 접합상피 하방으로 치아 장축에 평행하게 결합조직이 부착되어 있으며 치근흡수가 된 부분을 관찰할 수 있다(Fig. 5, 6).

4) 실험 3군(Osteoguide® 차폐막)

골결손부에서의 소량의 신생골과 신생 백악질은 차폐막 하방까지 관찰할 수 있으며 접합상피의 근단이동도 억제된 소견을 보이고 있다. 염증세포의 침윤은 거의 관찰되지 않으며 소량으로 형성된 신생 백악질 사이로 치주인대 섬유는 불규칙하게 배열되어 있다. 차폐막은 흡수되어 빈 공간으로 관찰되고 있는데 물결모양으로 접혀있는 형태를 보이고 있다. 치아쪽부터 멀어질수록 차폐막과 형성된 골의 상단부의 사이에는 결합조직의 양은 많으며 신생골의 골밀도도 떨어지는 양상을 보이고 있다(Fig. 7, 8).

고찰

본 실험에서는 현재 임상에서 사용하고 있는 수종의 차폐막을 성견 1벽성 골내낭 결손부에 적용시켜 일어나는 반응을 임상적, 조직학적으로 관찰하고 이를 바탕으로 평가의 기준을 마련하고자 함이다. 실험에서 사용된 재료로는 비흡수성은 TefGen Plus®이며 흡수성은 Gore Resolut XT®, Osteoguide®가 사용되었다. TefGen Plus®는 PTFE(polytetra-

fluoroethylene) 계통의 차폐막이며 Gore Resolut XT®는 다공성 구조로 흡수성의 glycolide와 lactide의 계통의 tri-methylene carbonate의 복합체로 이루어진 차폐막이다. Osteoguide®는 흡수성으로 다공성의 polycaprolactone (PCL)의 복합체로 이루어져 있다. 이렇게 각기 다른 제조사에 제작된 차폐막의 효과를 비교, 평가하는 것은 차폐막의 선택하는 기준을 마련하고 또 실험결과를 바탕으로 평가의 기준을 마련하는데 큰 의미를 가진다.

치주조직 재생에 있어 치주인대 세포가 중요한 역할을 한다고 보고된 후 Gore 등²⁸⁾에 의해 e-PTFE 차폐막이 개발되면서 치주질환에 이환된 치근면에서 신생부착을 일으킬 수 있도록 치은상피와 치은결합조직의 군집을 배제시키는 치주조직유도술의 개념이 정립되었다. 성견을 이용하여 차폐막을 평가하는 연구들 중에서 흡수성 또는 비흡수성 차폐막의 우수성을 보고하고 있다. Erharar 등²⁹⁾은 수종의 차폐막을 비교한 실험에서 흡수성, 비흡수성 모두 조직유도재생 효과가 우수하다고 보고하고 있으며 Roriz 등³⁰⁾은 e-PTFE 차폐막이 이식재와 함께 사용한 것과 차이가 없다고 하였다. Pereira 등³¹⁾이 한 실험에서는 흡수성 차폐막이 비흡수성 차폐막만큼 치주재생효과가 뛰어나다는 결과를 발표하였다. 차폐막의 효과를 평가하기 위한 연구는 임상실험을 통해서도 보고되었다. Huh 등²¹⁾은 PLA/PGA 차폐막(Resolut®)을 이용하여 하악 2급 이개부 병소를 가진 5명의 환자에게 조직유도재생술을 시행하였는데 치주낭 탐침 깊이 감소는 통

계학적으로 유의하였다. Kim 등³²⁾의 연구에서는 e-PTFE 차폐막을 이용하여 12개월간의 치료 효과를 비교하였는데, 부착상실과 탐침깊이가 뚜렷하게 감소함을 보였다.

비흡수성 차폐막인 TefGen Plus[®]는 PTFE(polytetrafluoroethylene)로 8주 후 희생하여 얻은 조직 표본에서 그 형태를 양호하게 유지하고 있음을 관찰할 수 있다. 비흡수성 차폐막의 특성을 고려한다면 비흡수성 차폐막을 평가하는데 있어서 염증정도, 접합상피의 치근단 이동의 차단, 공간확보능력, 신생골과 신생 백악질 형성을 고려해야 한다. 막 상부에는 결합조직과 염증세포의 침투 양상을 보이고 있으며 막에 인접한 하부는 빈 공간으로 있는데 막 하부는 비흡수성 막이 가지는 우수한 공간유지와 형태유지 때문에 결합조직 침투 양상이 막 바로 하부가 아니라 상당부분 아래에서 일어나고 있으며 그 아래로 신생골과 신생 백악질 형성이 일부 관찰된다. 본 실험에서 비흡수성 차폐막이 치아에 잘 접합되어 차단효과를 극대화시켰다면 막 하부에서 염증반응이 줄고 신생골과 신생 백악질의 형성량은 현저하게 늘어났을 것이다. e-PTFE 차폐막을 이용한 치주조직재생술이 하악 2급 분지부 병소와 3면 골내낭에서만 예견가능성을 보인다는 여러 연구 결과들이 1면 골내낭에서 차폐막을 적용한 본 실험 결과의 한계를 잘 설명해주고 있다^{15,32-34)}.

흡수성 차폐막은 초기 4~5주 동안 흡수되지 않고 형태를 유지하여야 접합상피의 근단이동을 방지하고 동시에 치주인대세포의 집결을 유도해야 하며 염증반응도 최소로 일어나야 한다³⁵⁾. 8주 후 희생하여 얻은 조직 표본을 살펴보면 Gore Resolut XT[®]와 Osteoguide[®] 모두에서 빈 공간으로 남아있는 흡수된 차폐막의 흔적을 볼 수 있는데 초기 4~5주 동안 흡수되지 않고 형태를 어느 정도 유지하고 있다. Gore Resolut XT[®]는 다른 흡수성 차폐막인 Osteoguide[®]에 비해 결합조직이 많이 관찰되고 접합 상피의 근단 이동과 염증세포 침투도 많이 일어났는데, 이는 Gore Resolut XT[®]가 Osteoguide[®]보다 차단효과가 우수하지 못하고 염증반응에 취약하다는 결과를 본 실험에서 보여준 것이다. 이러한 결과가 나온 이유는 Gore Resolut XT[®]의 재료인 PLA/PGA 차폐막은 분해, 흡수 과정에서 생기는 부산물들이 산성환경을 형성하기 때문에 염증반응을 동반하는 등의 재생에 불리한 환경이 형성되었기 때문이다^{36,37)}. 이 때 거대세포 등이 관여하는데 이 거대세포는 활성 산소를 형성하여 조직에 해로운 영향을 미친다³⁸⁾. Suk 등¹⁸⁾이 백서 두개골에서 한 실험에서도 Gore Resolut XT[®]의 결과는 비슷한 양상을 보인

다. 형태유지 측면에서는 Osteoguide[®]가 Gore Resolut XT[®]보다 좋지 않은 양상을 보이고 있다. Osteoguide[®]가 물결모양으로 접힌 형태로 흡수되었으며 Gore Resolut XT[®]는 비교적 형태를 잘 유지한 채로 흡수됨을 관찰할 수 있는데, 이는 polycaprolactone(PCL)의 복합체로 이루어진 Osteoguide[®]와 PLA/PGA 복합체로 이루어진 Gore Resolut XT[®]와의 강직성의 차이에서 비롯된 결과라고 설명할 수 있겠다.

차폐막들을 평가하기 위해서 성견의 치아 주위로 1벽성 결손부를 형성하고 8주 후에 실험동물을 희생하였다. Kim 등³⁹⁾은 결손부의 벽의 수가 골결손부의 치주치료 결과를 결정하는 중요한 요소이며, 1벽성 결손부와 3벽성 결손부가 치주재생효과를 비교할 수 있는 실험모델이 될 수 있음을 제시하였다. 8주 후에 희생기간을 잡은 것은 이 기간 후면 결손부에 30~35% 정도의 신생골, 신생 백악질이 채워지며 8주 이상의 치유기간을 가지더라도 신생골이나 신생 백악질 재생량의 차이가 나지 않기 때문이다⁴⁰⁾. 또한 쥐나 토끼의 두개골이 아닌 성견의 치주 결손부에 실험하는 것은 골재생 뿐만 아니라 백악질의 재생, 접합상피의 양상 등 치주조직의 변화를 평가할 수 있다는 데에 유용한 평가모델이 될 수 있기 때문이다. 치주조직재생능력이 이미 검증되어 임상에서 널리 사용되고 있는 차폐막들을 치주재생효과의 결과로 타월함이 예상되는 성견 3벽성 결손부에서 비교하지 않고 성견 1벽성 결손부에서 비교하는 것은 차폐막들의 치주조직 재생능력을 평가하는데 변별력을 가질 수 있는 것이다. 그러므로 성견 1벽성 골내낭에서 차폐막의 재생능력을 평가하는 본 실험 모델은 염증의 유무, 접합상피의 치근단 이동의 차단정도, 결합조직의 상태, 신생골과 신생 백악질의 형성, 차폐막의 흡수정도를 알 수 있는 좋은 평가기준이 되리라 사료된다. 본 실험이 더 큰 표본을 대상으로 한다면 더 객관적이고 표준화된 결과를 얻을 수 있으리라 생각되지만, 차폐막과 다른 골이식재와 혼용하거나 임플란트 매식체에 차폐막을 적용하여 평가하는 실험모델 고안에 중요한 지침이 될 수 있다는 점에서 본 실험의 의의를 찾을 수 있다.

본 실험에서는 비흡수성 차폐막 TefGen Plus[®]과 흡수성 차폐막 Gore Resolut XT[®], Osteoguide[®]를 성견 1벽성 치주결손부에서 치주조직재생술을 시행한 후 8주 후 희생하여 조직학적 관찰을 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대조군과 TefGen Plus[®], Gore Resolut XT[®] 모두에서 염증세포가 침투하는 양상을 보이나 Osteoguide[®]에서는 다른 군들에 비해 염증세포가 관찰되지 않았다.

2. TefGen Plus[®]는 흡수되지 않은 채로 막의 형태유지 상태가 가장 좋았으며, Gore Resolut XT[®]는 나누어져 분해되며 내부로도 흡수되는 양상을 보이고 있으며 Osteoguide[®]는 물결모양으로 접힌 형태로 흡수되는 양상을 보이고 있다.
3. 신생골과 신생 백악질 형성 양은 TefGen Plus[®], Gore Resolut XT[®], Osteoguide[®] 모두 미약하였으며 정도의 차이는 있지만 결합조직으로 결손부가 채워졌다.
4. 차폐막을 평가함에 있어서 염증정도, 접합상태의 치근단 이동의 차단정도, 공간확보능력, 결합조직상태, 신생 골과 신생 백악질의 형성능력, 차폐막의 흡수정도를 고려해야 한다.

이상의 결과로 볼 때 8주의 치유기간 동안 성견 1벽성 치주결손부에서 Osteoguide[®]가 최소한의 염증반응을 보이는 치주조직재생 환경을 제공하고 있음을 알 수 있다. 본 실험 모델은 차폐막에 추가적으로 골이식재나 매식체와 함께 적용하는 다른 실험모델에 평가 기준을 제시하며 또한 추가적인 실험을 고안하는데 중요한 지침을 제공할 수 있다는데 큰 의의를 둘 수 있겠다.

참고문헌

1. Caffesse RG, Nasjleti CE, Anderson GB, et al. Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and fibronectin application. *J Periodontol* 1991;62:21-29.
2. Wikesjo UM, Nilveus RE, Selvig KA. Significance of early healing events on periodontal repair: a review. *J Periodontol* 1992;63:158-165.
3. Melcher AH, Accursi GE. Osteogenic capacity of periosteal and osteoperiosteal flaps elevated from the parietal bone of the rat. *Arch Oral Biol* 1971;16:573-580.
4. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984;11:494-503.
5. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:13-29.
6. Dahlin C, Alberius P, Linde A. Osteopromotion for cranioplasty. An experimental study in rats using a membrane technique. *J Neurosurg* 1991;74:487-491.
7. Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:22-32.
8. Scantlebury TV. 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1993;64:1129-1137.
9. Tinti C, Parma-Benfenati S, Manfrini F. Spacemaking metal structures for nonresorbable membranes in guided bone regeneration around implants. Two case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:53-61.
10. Buser D, Dula K, Belser U, et al. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:29-45.
11. Becker W, Becker BE, Handlesman M, et al. Bone formation at dehiscenced dental implant sites treated with implant augmentation material: a pilot study in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1990;10:92-101.
12. Becker W, Becker BE. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: surgical techniques and case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1990;10:376-391.
13. Seibert J, Nyman S. Localized ridge augmentation in dogs: a pilot study using membranes and hydroxyapatite. *J Periodontol* 1990;61:157-165.
14. Selvig KA, Kersten BG, Chamberlain AD, et al. Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using ePTFE barrier membranes: scanning electron microscopic evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J Periodontol* 1992;63:974-978.
15. Selvig KA, Kersten BG, Wikesjo UM. Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response. *J Periodontol* 1993;64:730-733.
16. Greenstein G, Caton JG. Biodegradable barriers and guided tissue regeneration. *Periodontol 2000* 1993;1:36-45.
17. Kim CK, Kim JI. Evaluation of the effects of e-PTFE membrane exposure on the GTR in the mandibular furcation involvement. *J Korean Acad Periodontol* 2000;30:569-584.
18. Suk HJ, Kwon SH, Kim CS, Choi SH. Resorbability and histological reaction of bioabsorbable membranes. *J Korean Acad Periodontol* 2002;32:781-798.

19. Caton J, Greenstein G, Zappa U. Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects. *J Periodontol* 1994;65:1037-1045.
20. Choi SY, Nilveus RE, Minutello RD, et al. Effects of a collagen matrix on healing in periodontal fenestration defects in dogs. *J Periodontol* 1993;64:622-629.
21. Huh JS, Kim HY, Kim CS, et al. Effects of the guided tissue regeneration using polylactic/polyglycolic copolymer membrane in the furcation involvement. *J Korean Acad Periodontol* 2001;31:345-356.
22. Chung KM, Salkin LM, Stein MD, Freedman AL. Clinical evaluation of a bioresorbable collagen membranes guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1990;61:732-736.
23. Magnusson I, Batich C, Collins BR. New attachment formation following controlled tissue regeneration using bio-degradable membranes. *J Periodontol* 1998;59:1-6.
24. Hugoson A, Ravald N, Fornell J, Johard G. Treatment of class II furcation involvements in humans with bio-resorbable and nonresorbable guided tissue regeneration barriers. Randomized multi-center study. *J Periodontol* 1995;66:624-633.
25. Bratthal G, Soderholm G, Neiderud AM, et al. Guided tissue regeneration in the treatment of human intrabony defects. Clinical radiographical and microbiological results: a pilot study. *J Clin Periodontol* 1998;25:908-914.
26. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:1106-1114.
27. Aimetti M, Romano F, Pigella E, et al. Treatment of wide, shallow, and predominantly 1-wall intrabony defects with a bioabsorbable membrane: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2005;76:1354-1361.
28. Gore WL, and, Associatesates, Inc. Gore-tex periodontal material workshop training manual.
29. Elharar F, Rodriguez HJ, Benque EP, Caffesse RG. Guided tissue regeneration with bioabsorbable and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes in the treatment of naturally occurring periodontal defects in dogs. *J Periodontol* 1998;69:1218-1228.
30. Roriz VM, Souza SL, Taba M, Jr., et al. Treatment of Class III furcation defects with expanded polytetrafluoroethylene membrane associated or not with anorganic bone matrix/synthetic cell-binding peptide: a histologic and histomorphometric study in dogs. *J Periodontol* 2006;77:490-497.
31. da Silva Pereira SL, Sallum AW, Casati MZ, et al. Comparison of bioabsorbable and non-resorbable membranes in the treatment of dehiscence-type defects. A histomorphometric study in dogs. *J Periodontol* 2000;71:1306-1314.
32. Kim CK, Cho KS, Chai JK. Factors influencing the wound healing in the periodontal intrabony lesion in human (I:Effect of the e-PTFE barrier membrane). *J Korean Acad Periodontol* 1993;23.
33. Becker W, Becker BE. Treatment of mandibular 3-wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. Long-term evaluation of 32 treated patients. *J Periodontol* 1993;64:1138-1144.
34. Becker W, Becker BE, Berg L, et al. New attachment after treatment with root isolation procedures: report for treated Class III and Class II furcations and vertical osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988;8:8-23.
35. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Numan S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:672-676.
36. Jilek S, Walter E, Merkle HP, Corthesy B. Modulation of allergic responses in mice by using biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:943-950.
37. Agrawal CM, Huang MS, Schmitz JP, Athanasiou KA. Elevated temperature degradation of a 50:50 copolymer of PLA-PGA. *Tissue engineering* 1997;3:345-352.
38. Ali SA, Doherty PJ, Williams DF. Molecular biointeractions of biomedical polymers with extracellular exudate and inflammatory cells and their effects on the biocompatibility, in vivo. *Biomaterials* 1994;15:779-785.
39. Kim CS, Choi SH, Chai JK, et al. Periodontal repair in surgically created intrabony defects in dogs: influence of the number of bone walls on healing response. *J Periodontol* 2004;75:229-235.
40. Choi SH, Kim CK, Cho KS, et al. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge (rhBMP-2/ACS) on healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontol* 2002;73:63-72.