

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonunda Tip I Kollajen Membran ve İnsan Perikardı Kullanımının Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması

HISTOPATHOLOGIC COMPARISON OF TYPE I COLLAGEN MEMBRANE AND HUMAN PERICARD USED FOR GUIDED BONE REGENERATION

Rezzan TANRIKULU*, Behçet EROL**, Hüseyin BÜYÜKBAYRAM***, Belgin GÖRGÜN****

* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

** Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

Özet

Amaç: Çalışmamızda, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılan kollajen bariyer membran ile, henüz bu konuda kapsamlı çalışmaların yapılmadığı insan perikardının etkisinin deneysel olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 20 adet Wistar Albino rat üze-rinde gerçekleştirildi. Ratlar her birinde 10 rat olmak üzere iki gruba ayrıldı ve I. gruptaki ratların sağ tibialarında oluşturulan kavitelere kollajen membran, II. gruba ise insan kaynaklı perikard grefti uygulandı. Sol tibialarda oluşturulan defektler ise kontrol amacıyla boş bırakıldı. 4. ve 8. haftanın sonunda histopatolojik incelemeler yapıldı.

Bulgular: Perikardium ile örtülü defektlerde, 4. haftada yeni oluşmuş kemik lamellerinin yanında, lezyonun santral ve özellikle periferinde konnektif doku oluşumunun mevcut olduğu gözlemlendi. Ayrıca, bazı kesitlerde enflamasyon ve az sayıda yabancı cisim dev hücreleri saptandı. Kollajen membran uygulanan defektlerde ise 4. haftada perikard uygulanan defektlere oranla daha az miktarda ve yalnızca periferde konnektif doku izlendi. 8. haftanın sonunda ise hiç bağ dokusunun kalmadığı ve kemik dokusunun matürasyonunu tamamladığı görüldü.

Sonuç: Ulaşılan bu sonuçlar kollajen membranın yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda perikardan daha etkili olduğu kanısını uyandırmıştır. Ancak ulaşılan sonuçların farklı deneysel ve özellikle klinik araştırmalar ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu,
Tip I kollajen membran,
İnsan perikardı, Osteogenesis

T Klin Diş Hek Bil 2001, 7:59-64

Geliş Tarihi: 18.04.2001

Yazışma Adresi: Dr.Rezzan TANRIKULU
Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Ağız-Diş-Çene Hast. ve Cerrahisi AD
21280, DİYARBAKIR

T Klin J Dental Sci 2001, 7

Summary

Purpose: In our study, it is aimed to compare and investigate experimentally the effects of collagen barrier membrane and human pericardium which has not been studied adequately for guided bone regeneration.

Materials and Methods: Our study was performed with 20 Wistar Albino rats. Experimental animal divided into two groups both include 10 rats. The defects created on right tibias were covered with collagen barrier membrane and human pericardium respectively in group I and group II. The defects on the left tibias were uncovered for control purposes. At the end of the 4 and 8 weeks histopathologic examination were carried out.

Results: After four weeks, in group II, histopathologic examination revealed that newly regenerated bone together with fibrous connective tissue was determined on the central and especially periphery of the lesion. In addition inflammation and foreign body giant cell on certain specimen were observed. With regard to the defects covered with collagen membrane after four weeks, fibrous connective tissue was appeared only peripherally and small amount in comparison with group II. At the end of the 8 weeks on the samples group I, connective tissue were not determined and bone completely matured.

Conclusion: The results were led to the conclusion that collagen membran in the guided bone regeneration was more affected than the pericardium. On the other hand, these results should be supported with different experimental especially clinical researches.

Key Words: Guided bone regeneration,
Type I collagen membrane,
Human pericardium, Osteogenesis

T Klin J Dental Sci 2001, 7:59-64

Kemik defektlerinin rejenerasyonu oral ve maksillofasiyal bölge cerrahisinin önemli uğraş alanlarından birisidir (1). Bu tip defektlerde iyileşme, genellikle konnektif dokunun defekt böl-

gesine dolması ile sonuçlanmakta ve yeni kemik dokusunun şekillenmesi engellenmektedir (1).

Kemik defektlerinin iyileşme döneminde, dokudaki hücresel komponentler değişen oranlarda bölgeye göç etmektedir. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun kullanılmasında temel düşünce; membranlar ile mekanik bir bariyer oluşturarak fibroblastların veya diğer konnektif doku hücrelerinin defekt bölgesine göçünü önlemek ve daha yavaş migrasyon kapasitesine sahip, osteojenik potansiyeli olan hücrelerin defekt içinde çoğalmasını sağlamaktır (1,2). Böylece; iyileşmenin kritik periyodunda bölgeye osteoblastların göçü kolaylaşmaktadır.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu her ne kadar ilk olarak periodontolojide kullanılmışsa da, bu yöntem özellikle son yıllarda oral cerrahi ve implantolojide de uygulama alanı bulmuştur (3).

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda uzun yıllar rezorbe olmayan politetrafloroetilen (PTFE) yapısında sentetik membranlar kullanılmıştır. Bu membranlar günümüzde de yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda en sık kullanılan materyallerdir (4). Yapılan bir çok çalışmada bu tip membranların yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (2,5-9). Rezorbe olmayan bu membranların; yumuşak dokularda açılmaların meydana gelmesi, membranın kollabe olması, enfeksiyon riski ve bunlara bağlı olarak kemik rezorbsiyonları gibi çeşitli dezavantajlarının olduğu literatürde vurgulanmaktadır (2,10). Bu tip membranların ayrıca ikinci bir cerrahi işlem ile çıkartılmaları gerekmekte ve bu işlem de kemik kaybı ile sonuçlanabilmektedir (2,6-8,11).

Membran tekniğinde kullanılan non-rezorbe materyallerin dezavantajları gözönünde bulundurularak, rezorbe olabilen, biyoyumlu membran arayışları başlamıştır. Bu amaçla kollajen yapılı membranlar, oxidize sellüloz, dondurulmuş kurutulmuş dura mater greftleri ve glicolid ve laci'in sentetik kopolimerleri ve polyglactine gibi non-kollajen yapıdaki membranlar yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılmıştır (3,4,5,12-14).

BioMend rezorbe olabilen kollajen membran; sıgır aşil tendonundan elde edilen Tip I kollajen

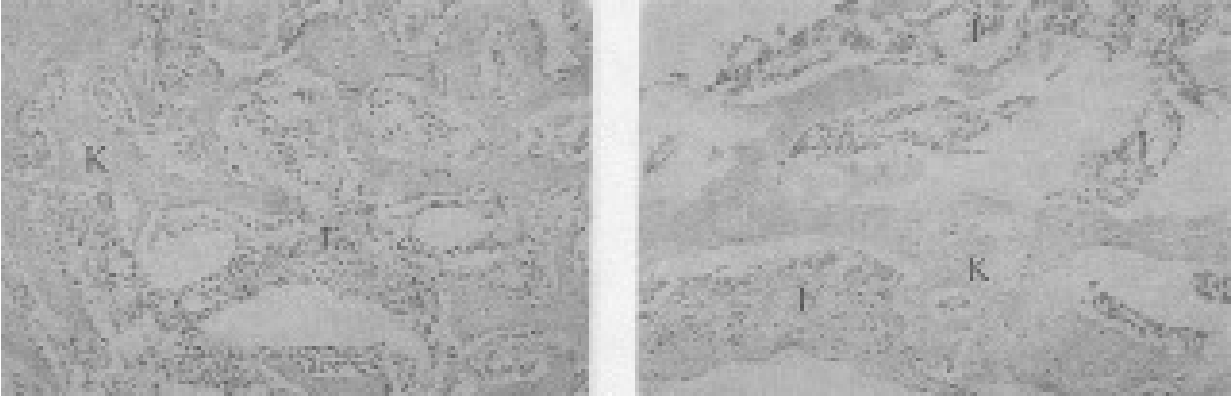
matriksidir. Materyal kuru ortamda deriye benzer bir kağıt görünümünde iken ıslatıldıktan sonra yarı şeffaf bir hal almaktadır. Uygulandığı bölgede pıhtı oluşumunu stabilize etmekte ve devamlılığı sağlamaktadır. Membran yerleştirildikten 4 hafta sonra abzorbe olmaya başlamakta, iyileşme döneminin en kritik periyodu sırasında bariyer görevini sürdürmekte, 6-7. haftada maksimum rezorbsiyon göstererek 8. haftada enzimler tarafından tamamen yıkılmaktadır (Üretici firma tarafından sunulan bilgiler). Kollajen membranlar birçok klinik ve deneysel çalışmaya konu olmuştur (3,4,15,16).

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanılan bir diğer materyal ise dura-materdir. Dura mater'in cerrahide yumuşak doku ogmentasyonlarından, yumuşak doku defektlerinin onarımına, orbita tabanı rekonstrüksiyonundan, maksiller sinüs cerrahisine kadar değişen çok geniş bir uygulama alanı vardır ve endike görüldüğü durumlarda bu alanlarda başarı ile kullanıldığına ilişkin çeşitli raporlar mevcuttur (16-20). Dura-mater greftlerinin, ayrıca periodontal cerrahi, implantoloji ve çeşitli deneysel çalışmalarda kemik içi defektlerin onarımında kullanılabilceği bir çok çalışmada gösterilmiştir (16,17,21). İnsan ve sıgır kaynaklı olmak üzere iki farklı tipi bulunan ve perikard dokusundan elde edilen greftler; son yıllarda dura mater greftlerine alternatif olarak geliştirilmiş ve dura-materin endike olduğu durumlarda kullanılabilceği üretici firma tarafından ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda, kemik içi defektlerin iyileşmesinde bu alanda sıklıkla kullanılan kollajen esaslı bir membran ile, son yıllarda geliştirilmiş olan ve klinik veya deneysel anlamda yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda kullanımına ilişkin yayınlanmış herhangi bir çalışmaya rastlamadığımız insan kaynaklı perikard greftinin etkinliklerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız; Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezinde, ağırlıkları 200-220 gr arasında değişen 20 adet Wistar Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar her grupta 10'ar rat olmak üzere 2 gruba ayrıldılar.



Resim 1. 4. haftada perikardium ile örtülü defektlerin; periferinde ve daha az miktarda santralinde olmak üzere fibröz konnektif doku oluşumu (F) ve yeni kemik dokusu (K) formasyonu izlendi. (H.E. x 200).

Resim 2. Kollajen membran örtülü bir defektin 4. haftadaki histopatolojik görünümü. Lezyonun periferinde az miktarda fibröz doku (F), belirgin osteoblastik aktivite ile yeni kemik (K) ve kemik iliğinin (I) oluştuğu gözlemlendi. (H.E. x 200).

Ratların anestezileri 0.6 ml ketaminin (Ketalar, Eczacıbaşı) i.m. enjeksiyonu ile sağlandı. Ratların her iki tibiası yaklaşık olarak 3 cm uzunluğunda insizyonlar ve periostu içeren diseksiyonlar ile açığa çıkartıldı. Serum fizyolojik irrigasyonu altında 0,14 numara rond frez kullanılarak tibialar üzerine yaklaşık olarak 10x20x30 mm boyutlarında defektler oluşturuldu.

Birinci gruptaki 10 ratın sağ tibiasına kollajen esaslı bariyer membran (BioMend Kollajen Membran, Calcitec, A Company of Sulzer Medica, USA) uygulanırken, sol tibialarındaki defektler kontrol amacıyla boş bırakıldılar. İkinci gruptaki ratların sağ tibialarına ise insan kaynaklı perikardium (Pericard, Tutoplast, Tutogen Medical, Germany) uygulandı ve sol tibiaları yine kontrol amacıyla boş bırakıldı. Operasyon bölgesi 5/0 katgüt ve 3/0 ipek ile kapatıldı. Operasyon sonrasında ratlara bir medikal tedavi uygulanmadı. Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı.

Her iki gruptaki ratların yarısı 4., diğer yarısı ise 8. hafta sonunda, aşırı doz sodium thiopentone'un (pentotal sodium) intraperitoneal enjeksiyonu ile sakrifiye edildiler. Çıkarılan tibialar %10'luk formalinde fikse edildi. Örnekler %15'lik formik asitte dekalsifiye edilip, parafin bloklara gömüldüler. Bu bloklarda 4 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Preparatlar hematoksilin eosin ile boyandı ve ışık mikroskobu altın-

da incelendi. Histopatolojik incelemede; osteoblastik aktivite, yeni kemik formasyonu, konnektif doku oluşumu ve miktarı, enflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu göz önünde bulundurulmuş kriterlerdi.

Bulgular

Makroskobik Bulgular

4. haftada perikardium ile örtülü kaviteelerde, perikardiumun rezorbe olmadığı ve birkaç örnekte kavitenin üst kısımlarının boş olduğu görüldü.

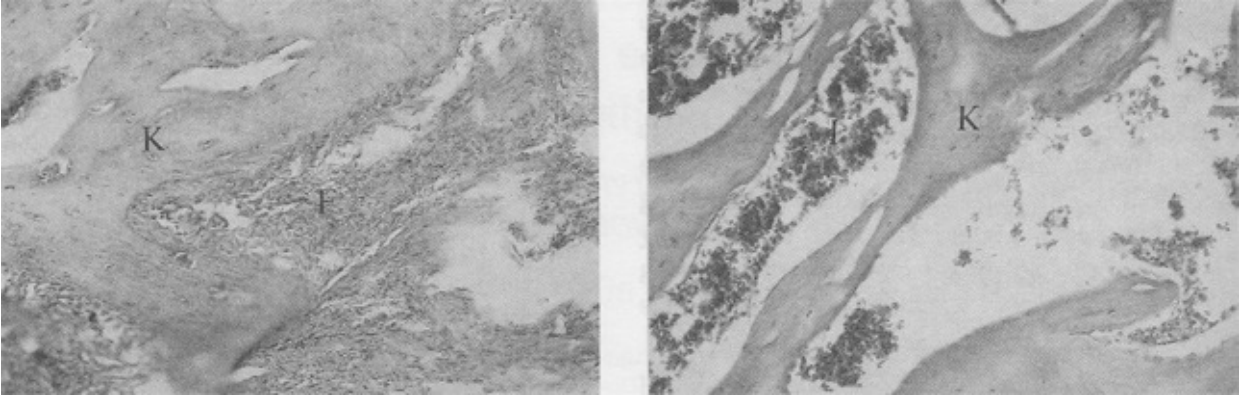
Kollajen bariyer membran örtülü tibialarda ise, defektlerin tümünün kemiksel yapıda bir doku ile dolduğu gözlenirken, kollajen membranın makroskobik olarak izlenemediği saptandı. Ancak, defektlerin üst yüzeyinin gözenekli yapıda bir doku ile kaplı olduğu görüldü.

8. haftada her iki membran ile örtülü defektlerin makroskobik görünümünde ise; membranların rezorbe olduğu görüldü. Özellikle kollajen membran örtülü defektler etrafındaki kortikal kemikten güçlkle ayırt edilebildi.

4. Haftadaki Histopatolojik Bulgular

Perikard Grefti

Perikard ile örtülü defektlerde 4. haftada, özellikle periferde ve daha az yoğunlukta santralde, genç fibroblastlar ve vasküler yapılardan oluşmuş bağ dokusu izlendi (Resim 1). Yer yer kartilaj doku



Resim 3. Kontrol grubuna ait bir örneğin 4. haftadaki histopatolojik görünümü. Diğer gruplardaki örneklerle karşılaştırıldığında fibröz doku oluşumunun daha fazla (F), yeni kemik oluşumunun (K) daha az olduğu görüldü. (H.E. x 400).

Resim 4. Perikardium ile örtülü defektlerin 8. haftada histopatolojik incelenmesi. Kemik formasyonu (K), kemik iliği (I) izlenmektedir. (H.E. x 400).

ve defektin santrali ve tabanında bağ dokusuna oranla daha az miktarda osteoblastlar ile dōşeli yeni oluşmuş kemik lamelleri görüldü (Resim 1). Bazı kesitlerde; lenfosit, eosinofil, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşmuş odaksal tarzda hafif derecede mononükleer iltihabi enflamasyon izlendi. Bu kesitlerde ayrıca az sayıda yabancı cisim dev hücreleri saptandı.

Makroskobik olarak 4. haftada rezorbe olmadığı izlenen perikardın, lifli tarzda mikroskobik görünüm verdiği ve bu görünümünün etrafında yabancı cisim dev hücreleri ile lenfositleri içeren enflamatuvar cevap izlendi.

Kollajen Membran

Özellikle defektin tabanında ve santralinde yeni kemik ve kemik iliği oluşumunun başladığı, belirgin osteoblastik aktivitenin mevcut olduğu, defektin kenarlarında ise az miktarda vasküler yapılardan zengin bağ dokusunun bulunduğu gözlemlendi. (Resim 2). Kesitlerin bir kısmında, encondral kemikleşmeye işaret eden; kartilaj ve ardından ossifiye doku oluşumunu izlenmesine karşın, kesitlerin büyük bir çoğunluğunda kartilaj dokusunun izlenmediği, yani; kemik iyileşmesinin intra- membranöz tipte olduğu saptandı. Yabancı cisim reaksiyonu veya enflamatuvar cevap görülmedi. Kavitenin üst kısımlarından alınan kesitlerde kollajen membranın tam olarak rezorbe olmadığı ve gözenekli bir tarzda mikroskobik görünüm verdiği izlendiği.

Kontrol Grubu

Kontrol grubunda ise fibröz doku, hem perifer hem de santralde daha yoğun bir şekilde izlenmiş, daha az miktarda kemik oluşumunun başladığı ve osteoblastik aktivitenin daha az olduğu görülmüştür (Resim 3).

8. Haftadaki Histopatolojik Bulgular

Perikardium

Defektlerin periferinde az miktarda konnektif dokunun mevcut olduğu, kavitenin daha çok yeni oluşmuş kemik lamelleri ile dolu olduğu saptandı. Enflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu izlenmedi. 4. haftadaki histopatolojik bulgulardan farklı olarak yeni kemik iliğinin gelişmeye başladığı ve osteoblastik aktivitenin bu dönemde daha az olduğu gözlemlendi (Resim 4).

Kollajen Membran

Kavitelerde 4. haftada mevcut olan az miktardaki bağ dokusunun tamamen ortadan kalkmış olduğu görüldü. Kemik lamellerinin matürasyonunu tamamladığı, yeni oluşan kemik ile defektin etrafındaki kortikal kemik arasında herhangi bir fark izlenmediği belirlendi (Resim 5).

Kontrol Grubu

Kontrol grubunda, yeni oluşmuş kemik dokusunun matürasyonu ve yoğunluğu dikkate alındığında; diğer gruplardaki defektlerden alınmış kesitlere oranla daha az miktarda ve daha immatür bir kemikleşme izlendi (Resim 6). Ayrıca



Resim 5. Kollajen membranın 8. haftada histopatolojik incelemesine ait bir örnek. Kemik lamellerinin matürasyonunu tamamladığı (K) izlendi. (I: kemik iliği). (H.E. x 200).



Resim 6. Kontrol grubunun 8. haftada görünümü. Yer yer hiyalinize fibröz konnektif doku varlığı (H) ve yeni kemik dokusunun (K) immatür yapıda olduğu dikkati çekti. (H.E. x 200).

yer yer hiyalinize olmuş fibröz doku saptandı.

Tartışma

Çenelerde çeşitli nedenlerle oluşmuş kemik defektlerinin tedavisinde otojen veya allojen kemik greftleri ve alloplastik materyaller kullanılmış, son dönemlerde ise bu amaçla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği geliştirilmiştir. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, bir çok araştırmada çeşitli yönleriyle incelenmiş; periodontoloji, oral cerrahi, implantoloji ve son olarak maksillofasiyal cerrahide uygulanabilirliği gösterilmiştir (1,3-5,9).

Mundell ve ark. (4), kemik devamlılığının tamamen bozulduğu durumlarda, kollajen membranın etkinliğini değerlendirmek amacıyla; tavşanlarda zigomatik arka değişik genişlikte osteotomi (2 ve 4 mm genişliğinde) uygulayarak, arkı kollajen membran ile sarmışlardır. Dördüncü haftanın sonunda, özellikle membran uygulanmamış geniş osteotomi bölgelerinde kemik devamlılığının sağlanamadığı, defektin fibröz doku ile dolduğu histopatolojik ve radyolojik olarak gösterilmiştir. Membran uygulanan osteotomi alanlarında ise tam bir kemiksel iyileşmenin görüldüğünü bildirilmiş ve bu çalışma sonuçlarına göre membran tekniğinin oral cerrahinin yanında maksillofasiyal cerrahide de kullanılabileceği rapor edilmiştir (4). Bu çalışmada; kemik iyileşmesinde, özellikle rekonstrüktif cerrahide arzu edilmeyen bir iyileşme türü olan fibröz iyileşmenin, membran tekniği kullanılarak önüne geçilebileceği vurgulanmıştır (4). Aynı çalışma-

da, membran uygulanan geniş osteotomi alanlarının histopatolojik incelemesinde; yeni kemik oluşumunun intramembranöz tarzda olduğu saptanmıştır (4). Çalışmamızda da; biomed kollajen membran ile örtülü defektlerin histopatolojik incelenmesinde birçok kesitte kırık dokusu görülmeden direkt kemikleşmenin başladığı, yani bu kesitlerde kemik iyileşmesinin intramembranöz iyileşme tarzında olduğu saptanmış olup, bu yönüyle elde ettiğimiz sonuç Mundell ve ark. sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda, rezorbe olan membranlarla ilgili olarak; özellikle hızlı rezorbsiyon ile ortaya çıkan fagositik aktivite ile oluşan lokal inflamatuvar cevabın iyileşmeyi olumsuz etkileyebileceği ve iyileşmenin sağlıklı olarak gerçekleşebilmesi için, membranın rezorbsiyonunun uygun zamanda, yani selektif hücre migrasyonunun tamamlandığı dönemde olması gerektiği literatürde vurgulanmaktadır (1). Bu kritik sürecin 3-4 hafta olduğu belirtilmektedir (22,23). Buna karşın, rezorbe olabilen membranlar ile yapılan deneysel çalışmalarda, membran rezorbsiyonunun, inflamatuvar cevap ile yara iyileşmesini geciktirmediği gösterilmiştir (12,24,25). Colangelo ve ark. (3), tavşan mandibulasında oluşturdukları defektlere tip I kollajen membran uyguladıklarını, 30 günün sonunda yapılan histopatolojik incelemelerde defektlerin tamamen yeni oluşmuş kemik ile dolduğunu ve bu kesitlerde herhangi bir inflamasyon ile karşılaşmadıklarını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da kollajen membran örtülü defektlerin gerek 4. ve gerekse 8. haftaya ait

histopatolojik incelemelerinde, herhangi bir enflamatuvar cevaba rastlanmamıştır. Bu tip membranın 4. haftanın sonunda makroskopik olarak izlenememesine karşın, bazı histopatolojik kesitlerde izlenebildiği görülmüş, 8. haftanın sonunda ise tamamen rezorbe olduğu saptanmıştır. Ulaştığımız sonuçlar, kollajen yapılı membranın literatürde belirtilen kritik süre boyunca mekanik bariyer görevini yaparak, selektif hücre geçişine izin verdiği ve rezorbsiyon prosesi esnasında enflamatuvar cevaba neden olmadığı özetle; rezorbsiyon-osteogenezis sürecinde dengeyi koruduğu kanısına varılmıştır. Perikard greftinin ise; rezorbsiyon süresinin daha uzun sürmesine karşın, bazı kesitlerde eosinofil, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşmuş odaksal tarzda hafif derecede mononükleer iltihabi enflamasyon izlenmiştir.

Çalışmamızda, tip I kollajen membran uyguladığımız deneysel kemik kavitelelerinin dört haftalık takip periyodu sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmelerinde; defekt kenarlarında az miktarda vasküler yapıdan zengin konnektif doku, lezyonun taban ve santralinde ise belirgin osteoblastik aktivitenin gözleendiği, bağ dokusunun hiç bulunmadığı, yer yer kemik iliği oluşumunun mevcut olduğu görülmüştür. Her ne kadar lezyonun periferinde az miktarda konnektif doku izlenmişse de 8. haftada bağ dokusunun yerini tamamen kemik dokusunun aldığı saptanmıştır. Ayrıca 8. haftanın sonunda kemik dokusunun matürasyonunu tamamladığı, yeni oluşan kemik ile defekt kenarlarında izlenen kortikal kemik arasında mikroskopik olarak herhangi bir ayırımın yapılamadığı gözlenmiştir. Buna karşın perikard ile örtülü defektlerde, dört haftalık takip periyodu sonunda kollajen membranla örtülü defektlere oranla daha az kemik dokusunun oluştuğu, ve fibröz dokunun bu grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta bazı kesitlerde az sayıda yabancı cisim dev hücreleri izlenmiştir. Ulaştığımız bu sonuçlar, kollajen membranın perikardiuma göre yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Ancak, fibröz dokuların yoğunluğu, osteoblastik aktivite, kemik dokusunun matürasyonu kriterleri göz önüne alınarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her iki gruptaki kemiksel iyileşmenin kontrol grubuna oranla daha üstün

olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak her ne kadar kollajen esaslı membranın, yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı insan perikardına üstünlük sağladığı düşünülmüş olsa da, ulaştığımız sonuçların farklı deneysel ve özellikle klinik araştırmalarla desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S: Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 81:672,1988
2. Nyman S: Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 18:494, 1991
3. Colangelo P, Piatelli A, Stefano B, Trisi P, Formisano G, Caiazza S: Bone regeneration guided by resorbable collagen membranes in rabbits: a pilot study. *Implant Dent* 2: 101,1993
4. Mundell RD, Mooney MP, Siegel MI, Losken A: Osseous guided tissue regeneration using collagen barrier membrane. *J Oral Maxillofac Surg* 51:1004, 1993
5. Caffesse RG, Nasjleti CE, Morrison EC, Sanchez R: Guided tissue regeneration: comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 65:583, 1994
6. Pontoriero R, Linde J, Nyman S, et al: Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. A clinical study. *J Clin Periodontol* 15:247,1988
7. Becker W, Becker BE, Berg L, Prichard J, Caffesse K, Rosenberg E: New attachment after treatment with root isolation procedures: report of treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. *Int J Periodont Restorative Dent* 8:8, 1998
8. Caffesse RG, Smith BA, Duff B, Morisson EC, Merrill D, Becker W: Class II furcations treated by guided tissue regeneration in humans: Case reports. *J Periodontol* 61:510, 1990
9. Hammerle CHF, Schmid J, Lang NP, Olah AJ: Temporal Dynamics of healing in rabbit cranial defects using guided bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 53: 167,1995
10. Gotfredsen K, Warre K, Hjørting-Hansen E, et al: Effect of membranes and porous hydroxyapatite on healing bone defects around titanium implants. *Clin Oral Implant Res* 2:172,1991
11. Dahlin C, Andersson L, Linde A: Bone augmentation at fenestrated implants by osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implant Res* 2:159,1991
12. Galgut PN: Oxidized cellulose mesh used as a biodegradable barrier membrane in the technique of guided tissue regeneration. *J Periodontol* 61:766,1990
13. Gager AH, Schultz AJ: Treatment of periodontal defects with an absorbable membrane (polyglactine 10) with and without osseous grafting: Case Reports. *J Periodontol* 62:276,1991
14. Wang HL, O'Neal RB, MacNeil LM: Regenerative treatment of periodontal defects utilizing a bioresorbable collagen membrane. *Prac Periodont Aesthetic Dent* 7:59,1995
15. Wang LY, O'Neal RB, Thomas CL, Shyr Y, Mac Neil RL: Evaluation of an absorbable collagen membrane in treating class II furcation defects. *J Periodontol* 65: 1029,1994
16. Akal Ü, Duran S: Oral cerrahi uygulamalarında membranöz kollajen doku allogreftleri olarak solventlerle dehidrate edilmiş dura mater ve fasiya lata kullanılması. *Türkiye Klin Dişhek Bil Derg* 2: 103,1996
17. Sayan NB, Duran S, Akal ÜK, Günhan Ö: Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda rezorbe ve nonrezorbe membran kullanımının kıyaslamalı araştırması. *AÜ Dişhek Fak Derg* 22:125,1995
18. Waite PD, Clanton JT: Orbital floor reconstruction with lyophilized dura. *J Oral Maxillofac Surg* 46:727,1988
19. Natsinas N, Lavradiadis I, Tsirlis A, Parisi N: Use of dura mater in reconstruction of post-extraction antro-oral fistula. *Greek J Oral Maxillofac Surg* 10:67,1995

20. Nordstrom MR, Wang TD, Nell III HB: Dura mater for soft tissue augmentation. Evaluation in a rabbit model. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119:208,1993
21. Fontana E, Trisi P, Piatelli A: Freeze-dried dura- mater for guided tissue regeneration in post-extraction dental implants: a clinical and histologic study. J Periodontol 65:658, 1994
22. Minabe M: A critical review of the biologic rationale for guided tissue regeneration J Periodontol 62:171, 1991
23. Blumenthal NM: The use of collagen membranes for guided tissue regeneration. Compend Contin Educ Dent 13: 214, 1992
24. Pitaru S, Tal H, Soldinger M, et al: Partial regeneration of periodontal tissue using collagen barriers. Initial observations in the canine. J Periodontol 59,380, 1988
25. Card JS, Caffesse RG, Smith BA, Nasjleti CE: New attachment following the use of resorbable membrane in the treatment of periodontitis in dogs. Int J Periodontics Restorative Dent 9: 59, 1989