

ENDODONTİK CERRAHİDE YÖNLENDİRİLMİŞ DOKU REJENERASYONU

GUIDED TISSUE REGENERATION IN ENDODONTIC SURGERY

^{1*}Fatma FURUNCUOĞLU, ¹Tuğba HALİLOĞLU ÖZKAN, ²Emre BODRUMLU

¹Araş. Gör. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, SAMSUN.

²Doç. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, SAMSUN.

Özet

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR); cerrahi sonrasındaki iyileşme sürecinde epitel hücreleri ve dişeti bağ dokusunu kök yüzeyinden ayrı tutarak, hem yara yüzeyi içerisine epitel migrasyonunu önlemekte, hem de periodontal ligament ve kemik hücrelerinin bu bölgede çoğalmasına katkı sağlamaktadır. Endodontik cerrahi sonrasında oluşan kemik boşluğunu istenmeyen epitel hücre migrasyonundan koruyarak, iyileşmenin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Böylelikle endodontik rejeneratif tedavi, iyileşme sürecinde epitelyal hücrelerin etkisini azaltmakta veya yok etmektedir. Bu derlemenin amacı; YDR'nin endodontik yaklaşımlarda uygulanabildiği durumlar, kullanım amaçları, kullanılan membran çeşitleri ve greft materyalleri hakkında bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, endodonti.

Abstract

Guided tissue regeneration (GTR); prevents epithelial migration into wound surface as well as contributes bone cells proliferation on this region on the healing process after periodontal surgery by separating epithelial cells and gingival connective tissue from the root surface. Impact of epithelial cells, thus, minimalized and eliminated in endodontic regenerative therapy. The aims of this review is to give information about the application circumstances of GTR in endodontics, the usage purposes, and types of membrane and graft materials.

Key Words: Guided tissue regeneration, endodontic

Giriş

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR); 20 yılı aşkın bir süredir periodontal cerrahide periodontal ve/veya pulpal hastalıklar ya da travma sebebiyle hasara uğramış periodonsuyumun spesifik bölgelerinde hücre büyümesini ve çoğalmasını sağlamak amacıyla kullanılan bir tekniktir.^{1,2} YDR, yara bölgesinde mekanik bariyerler (membran) ve/veya kemik greft materyalleri kullanılarak oluşan boşluğa istenmeyen hücrelerin migrasyonunun önlenmesi ve arzu edilen hücre tipinin yeniden oluşumunun sağlanması hipotezine dayanmaktadır.³ Periodontal cerrahide YDR, değişik tipte bariyer membranlar kullanılarak kemik ve periodontal ligamentin geçici olarak dişeti epitelinden ayrılmasını içermektedir.²

Periodontal cerrahide kullanılan bariyer membranlar, cerrahi sonrasındaki iyileşme sürecinde epitel hücreleri ve dişeti bağ

dokusunu kök yüzeyinden ayrı tutarak, hem yara yüzeyi içerisine epitel migrasyonunu önlemekte, hem de periodontal ligament ve kemik hücrelerinin bu bölgede çoğalmasına katkı sağlamaktadır.²

Kemik grefti kullanılarak uygulanan YDR, yeni kemik oluşumunu arttırmak amacıyla implantolojide oldukça yaygın kullanılmaktadır.⁴

YDR'nin endodontik ve periodontal cerrahi kliniklerinde uygulanabileceği durumlar aşağıdaki sınıflamayla özetlenebilir:⁵

A- Alveoler kemikle bağlantılı olmayan apikal patoloji

B-Alveoler kemikle bağlantılı olan apikal patoloji

• Dehisens (fasiyal ya da palatal)

• Proksimal kemik kaybı

• Gelişimsel oluklar

C-Perforasyonun sebep olduğu kök ya da furkasyon kemik kaybı

• Alveoler kemikle bağlantısı olan/olmayan furkasyon perforasyonlar

• Kök perforasyonu sebebiyle alveoler kemiğe uzanan kemik kaybı

D-Servikal kök rezorbsiyonu

E-Oblik kök kırığı

F-Ridge ogmentasyonu

*İletişim Adresi

Dr. Fatma FURUNCUOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti Anabilim Dalı Samsun

Tel: 05446409483

Fax: 0362 457 60 32

e-mail: dtfatma@yahoo.com

YDR uygulamalarının başarılı olabilmesi için gerekli faktörler şu şekilde sıralanabilir:⁶

- Yeterli vaskularizasyon
- Osteojenik hücrelerin varlığı
- Yaranın mekanik stabilitesi
- Rejenerasyon olacak bölgedeki boşluğun korunması
- Membran yardımıyla yumuşak doku hücrelerinin bölgeye göçünün engellenmesi.

YDR'nin endodontik cerrahi uygulamalarda kullanımıyla ilgili olarak Pecora ve ark⁷ yaptıkları bir çalışma ile, YDR'nin insanlarda periapikal lezyonların tedavisinde kullanıldığında kemik rejenerasyonunun kalite ve özelliklerini arttırdığını ve iyileşmenin çok daha hızlı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, Goyal ve ark ile Ghezzi yönlendirilmiş doku rejenerasyonu apikomarginal defektlerin iyileşmesinde alternatif bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmiştir.^{8,9}

YDR'NİN HİSTOLOJİSİ

Dişler; periodontal ligament, alveoler kemik, dişeti, bağ dokusu ve oral epitel gibi birçok yapıyla çevrelenmektedir. Bu yapıların hiçbiri birbiriyle aynı rejenerasyon potansiyeline sahip olmayıp endodontik veya periodontal cerrahi müdahale sonrasında oluşan kemik boşluğu içerisinde farklı hızlarda proliferasyon olmaktadır.¹⁰

Periapikal cerrahi sonrası, periapikal lezyonun skar dokusuyla iyileşmesi (tamir) ilk kez 1933 yılının başlarında Hammer tarafından tanımlanmıştır.²

Periapikal cerrahi sonrası periapikal doku rejenerasyonu şunları gerektirmektedir¹¹:

- 1- Progenitor/kök hücrelerinin osteoblast, PDL hücreleri ve sementoblastlara diferansiyasyon üzere takviyesi
- 2- Progenitor/kök hücrelerinin proliferasyonu, diferansiyasyonu, migrasyonu ve bağlantısı için gerekli belirtiler olan büyüme ve diferansiyasyon faktörler
- 3- Adezyon molekülleri ECM ve bağlantılı nonkollagenöz protein molekülleri gibi lokal çevresel belirtiler

Bu faktörlerden birinin eksik olması, dokuda rejenerasyon yerine, doku tamiri oluşması sonucuna yol açabilmektedir.¹¹

Cerrahi uygulama sonrası kemik içerisinde meydana gelen defektlerde, bölgeye ilk gelen hücreler epitel hücreleri ve fibroblastlardır. Periodontal tedavinin tipik olarak uzun bağlantı epiteliyle sonuçlanmasının asıl sebebi budur. Çünkü epitelyal hücrelerin diğer periodontal hücre tiplerine göre on kat daha hızlı göç edebilme yeteneği bulunmaktadır.¹⁰

Bölgede oluşacak fibroepitelyal doku formu, kemik ve PDL hücrelerinin, bu alana gelmesinden önce oluşarak, doku iyileşmesinde temel bir yapı görevi görmektedir. Bu da kemik dokunun osteoblastlarca onarılmasına engel olmaktadır. Sonuç olarak istenmeyen bir doku iyileşmesi karşımıza çıkmaktadır.¹²

YDR uygulamasıyla epitelyal hücreler yara yüzeyinden diğer rejeneratif potansiyele sahip hücre tiplerinin çoğalabileceği şekilde uzak tutularak epitelyal göç önlenmektedir.¹³

Bu konuyla ilişkili olarak, Boyne ve ark¹⁴ yapmış oldukları bir çalışmada, kemiğin cerrahi yara içerisine büyümesini engelleyen fibröz skar dokusunun olduğunu ve bu dokunun kavitenin osseoz kısımlarına kemik rejenerasyonundan daha hızlı yerleşen epitel dokusundan oluştuğunu bildirmiştir.⁷ Marin-Botero ve ark¹⁵ ile Pretzl ve ark¹⁶ ise, fibroepitelyal doku oluşumunun engellenmesi amacıyla, YDR'de kullanılan biyoçözünürlüğü olan bariyerlerin kullanılmasının kemik içi defekt iyileşmesinde klinik olarak başarılı takibi olduğunu bildirmişlerdir.

Endodontik ve periodontal cerrahi tedavi arasında, periodontal dokuların endodontik cerrahi tedavi uygulamalarında genellikle sağlıklı olması ve sadece cerrahi giriş için bu dokunun kaldırılma şeklinde bir fark bulunmaktadır. Periodontal cerrahi tedavi ise, hastalıklı dokularda uygulanmaktadır. Bir diğer farklılık ise, endodontik sebeple oluşmuş lezyon esas olarak kapalı bir yara alanına sahipken; periodontal defekt daha çok açık bir yara olarak bulunmakta ve bu durum endodonti ile ilişkili defektlerde daha başarılı rejenerasyon oluşmasını sağlamaktadır.¹¹

Marin-Botero ve ark¹⁵ endodontik cerrahide uygulanan YDR işlemleri ile apikomarginal defektlerde periapikal lezyon boyutunun azaldığını rapor etmiştir. Demiralp ve ark¹⁷ ise, yara iyileşmesine ve rejenerasyonda kullanılan Trikalsiyum fosfat greft materyalinin periapikal cerrahi işlemlerinde kullanılmasıyla, kemik rejenerasyonunda optimal iyileşme sağlandığını belirtmiştir.

MEMBRANLAR

Yeni kemik gelişimi için kan örtüsünün varlığı, korunmuş osteoblast hücreleri, canlı doku ile temasın olması gerektiği bildirilmektedir.¹¹ 60'lı yılların başında bariyer membranların, hematoma non-osteojenik oluşumlardan koruduğu ve boyutlarını yönlendirdiği, alveol kemiği defektlerinin rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir.¹⁸

Cerrahi periodontal tedavide membran bariyerlerinin kullanımının amacı dişeti epiteli ve bağ dokusunun kök yüzeyine apikal migrasyonunu engellemektir.^{19,17}

Ayrıca hasar görmüş kök yüzeyinde PDL progenitör/kök hücrelerinin PDL hücreleri ve sementoblastlara farklılaşmasını kolaylaştırmaya da yardımcı olmaktadır.¹⁷

Periapikal cerrahi esnasında kemik defektinin üstüne, mukoperiostal flepin altına bir bariyer membran yerleştirilmektedir. Amaç, periosttan kemik defekti içerisine fibroblast proliferasyonunu engellemektir. Aksi takdirde iyileşme, skar doku formasyonu ile sonuçlanmaktadır.^{4, 20, 21}

Membran bariyeri spesifik hücre çeşitlerine izin vermemekle birlikte, PDL progenitör, kök hücreler, kemik iliği mezenşimal kök hücreleri yada endosteal osteoprogenitör hücreler gibi hücrelerin, apikal periodontitis yada cerrahi kök rezeksiyonu nedeniyle hasar görmüş kök yüzeyinde çoğalmalarını sağlamaktadır.²²

YDR'nda kullanılacak bariyer membranlarda bulunması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir.²²:

- Rejeneratif hücrelerin (periodontal ligament hücreleri) göç edebileceği bir boşluk oluşturmalarıdır.
- Rejeneratif olmayan hücreler (epitel ve bağ dokusu hücreleri) için engelleyici olmalıdır.
- İyileşme sırasında stabilitesini koruyabilmelidir.
- İçinde bulunduğu dokuyla bütünleşebilmelidir.
- Doku dostu olmalıdır.
- Steril olmalıdır.
- Uygulanması kolay olmalıdır.²²

Klinik olarak, periapikal cerrahide bariyer membran uygulamaları için en uygun endikasyonlar, kombine endodontal-periodontal veya periodontal-endodontal lezyonlarda ve ayrıca da endodontide alveolar kretle ilişkili

geniş periapikal lezyonlardır. Ghezzi ve ark.⁹ yaptığı kombine endodontal-periodontal lezyon varlığında YDR uygulanması sonucu histolojik olarak yeni sement, periodontal ligament ve apeks çevresinde yeni kemik formasyonu oluştuğunu saptamışlardır. Mali ve ark.²³ yaptığı bir diğer çalışmada YDR uygulaması sonucu kombine endodontal-periodontal cerrahi uygulanmasında başarı sağlanmasının tedavinin başında umutsuz olarak nitelendirilen dişlerin kurtarılmasında yeni bir umut olduğunu belirtmişlerdir.

Lezyonun genişliği bariyer membranı uygulamasında değerlendirilmesi gereken önemli bir durumdur. Çünkü yumuşak ve sert dokular arasındaki mesafe, bölgede hangi tip dokunun oluşacağını belirlemektedir.⁷ Zira apikal lezyonlar veya periapikal cerrahinin sonucu olarak hem bukkal hem de palatal/lingual kortikal kemik kaybedildiğinde skar dokusu oluşumuyla iyileşme olasılığı oldukça yüksektir. Çalışmalar, sadece bukkal kortikal kemiğin kaybedildiği durumlarda veya periapikal cerrahide membran bariyer kullanıp kullanılmamasıyla ilişkili kemik dokusu iyileşmelerinde herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir.^{23,24}

GREFTLER

Kemik greftleri, yara bölgesinde mekanik desteği sağlamaya yarmaktadır. Rezeksiyon yada travma sonrasında oluşan boşlukları doldurmada yada anatomik bölgede kemik iyileşmesini hızlandırmaktadır.²⁵

İdeal kemik grefti dört önemli özelliğe sahip olmalıdır²⁶:

- Osteokondüktif bir matris yada kemik büyümesinin gerçekleşeceği temel yapı
- Osteoindüktif faktörler; host mezenşimal hücreleri stimüle ederek ve toplayarak kemik rejenerasyonunu ve tamirini yapan biokimyasal ajanların varlığı
- Kırık iyileşmesinde ve kemik formasyonunun çeşitli aşamalarında diferansiyasyon etme ve kolaylaştırma potansiyeliyle transplantasyon sağlayan osteojenik hücreler
- Yapısal bütünlük

Kemik grefti uygulamaları klinik olarak cep derinliğini azaltmakta, bağlantı seviyesini artırmakta ve kemik defektinin dolmasını sağlayabilmektedir.⁶

Periodontal tedavide ana hedef kemik defekt alanlarının yeni atışman yani yeni

kemik, sement ve periodontal ligament ile dolmasıdır. Bunu oluşturabilmek için, çeşitli sentetik ve organik kaynaklı greft maddesinden faydalanılmaktadır.²⁷

Yapılan klinik çalışmalar insan kaynaklı dondurulmuş kurutulmuş kemik greftinin en yüksek osteojenik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.^{28,29}

Greft materyalleri genel olarak osteojenik, osteoindüktif veya osteokondüktif potensiyellerine göre değerlendirilmektedir.²⁶

Osteogenezis, canlı osteoblast transferiyle yeni mineralize kemik formasyonudur; sadece otojen greftlerle sağlanabilmektedir.³⁰ Osteogenezisin oluşabilmesi için otojen greftte hücreyel elementler veya progenitor hücrelerin bulunması gerekmektedir.⁶

Osteoindüksiyon, yeni kemik oluşturma kapasitesine sahip osteoprogenitör hücrelerin oluşmasına yol açan diferansiye olmamış mezenkim hücrelerinin mitozunu sağlayan bir süreç anlamına gelmektedir. İnsan iskeletinin en önemli yeteneklerinden biri kendisini tamir süreciyle rejenere edebilmesidir. İskeletsel tamir embriyolojik gelişime paralel olaylar dizisini içermektedir. Bütün iskeletsel dokular mezenşim kaynaklı olduğundan, gelişimin ya da tamir sürecinin erken döneminde diferansiye olmamış mezenkim hücreleri genetik bir bağ oluşturmaktadırlar. Tamir durumunda bazı uyaranlar diferansiye olmamış mezenkim hücrelerine kondro-osteojenik süreçte diferansiye olmaları için sinyal yollarlar. Bu fenomen, osteoindüksiyon olarak tanımlanabilmektedir.³¹

Bu nedenle, bu süreci indükleyen her türlü materyal osteoindüktif olarak nitelendirilebilir.³²

Osteokondüksiyon, greft matriksinin iskele görevi görerek dışarıdaki hücrelerin grefte penetre olmasının ve yeni kemik oluşturmalarını sağlayan fiziksel etkidir.²

Kemik grefti elde edilebilecek birçok farklı kaynak bulunmaktadır. Bunların herbiri farklı avantaj, dezavantaj ve başarı oranına sahiptir. Genel olarak kemik greftleri otogreft (otojen), allogreft, alloplast, ve ksenogreft kaynaklı olarak sınıflandırılabilir.³³

Bunlar periodontal rejeneratif tedavide açığa çıkmış kök yüzeylerinde özel hücre repopulasyonu için boşluk koruyucu olarak yada periodontal hastalık sonucu rejenerasyonda, kemik kaybı olan bölgelerde

osteoindüktif yada osteokondüktif biomateryal olarak kullanılmaktadır.²⁷

Bu kemik greft materyalleri, özellikle kalsiyum sulfat gibi alloplastlar periapikal cerrahide yeni kemik formasyonunu arttırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadırlar.³⁴⁻³⁶

Kalsiyum sulfat hızlı bir şekilde rezorbe olan, ucuz ve kolay uygulanabilen iyi bir defekt doldurucu olarak kabul edilmektedir.⁶

Birçok kemik grefti özellikle kalsiyum sülfat periapikal cerrahide kullanılmakla beraber osteojenik ya da osteoindüktif özellikte değildir.³⁷ Kalsiyum sülfat hücrelerin tutunabileceği, göç edebileceği, büyüyebileceği ve bölünebileceği bir iskele görevi gören³⁷ osteokondüktif bir materyaldir.³⁸

Kemik greftleri osteokondüktif olsalar bile periodontal rejeneratif tedavide PDL ve sement gibi doku rejenerasyonlarını uyarmak için ideal materyaller değildir, çünkü kemik greftleri yeni bağ dokusu ataşmanı oluşumunu stimüle edebilecek yeteneğe sahip değildir. Birçok çalışma kalsiyum sülfatın periapikal cerrahide yeni kemik oluşumunda iskele görevi gördüğünü göstermektedir.³⁵

Periodontal rejeneratif tedavide olduğu gibi kemik greftleri kullanılarak yapılan periapikal cerrahide yara iyileşmesi PDL ve sement rejenerasyonunu da içermelidir. periapikal cerrahide kemik greftinin PDL ve sement rejenerasyonunu indükleme kapasitesi olup olmadığı olarak çok az Histolojik çalışmada araştırılmıştır.^{35,38}

Bundan dolayı, radyografiler PDL aralığını göstermesi ile birlikte, periapikal cerrahideki kemik grefti kullanımından sonra rejenere olmuş periapikal dokuların doğası bilinmemektedir.³⁹

Periapikal cerrahide kemik grefti kullanımı sonrasındaki ankiloz riski uzun dönem çalışmalarla incelenmelidir, çünkü greft materyalleri periapikal cerrahi sonrası rezeke edilmiş kök yüzeylerinde ya da apikal periodontitis kaynaklı hasar görmüş kök yüzeylerinde osteoprogenitör hücrelerini indüklemekte ve PDL progenitor stem hücrelerinin repopule olmasını engellemektedir. Yapılan iki çalışmada periradiküler cerrahi esnasında kalsiyum sülfat osteotomi bölgesine yerleştirilmiş ve rezeke edilmiş kök yüzeylerindeki sement depozisyonuna etkisi olmadığı görülmüştür.^{34,40}

Periapikal cerrahiye takiben iyileşmenin değerlendirildiği araştırmalar yapılmıştır,^{9, 41}

fakat sonuçları değişik tedavi tekniklerinden, araştırma protokollerinden ve iyileşmenin değerlendirilmesindeki kriterlerin çeşitliliğinden dolayı şüphelidir ve birbirleriyle karşılaştırılamamaktadır.⁴¹

Ayrıca iyileşme sadece radyografik olarak bazen de klinik kriterlerle değerlendirilmektedir.⁷

SONUÇ

Periapikal cerrahide membran bariyerler ve kemik greftleri kullanılarak yapılan YDR, yeni kemik formasyonu oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Klinik olarak, periapikal cerrahide bariyer membran uygulamaları için en uygun endikasyonlar, kombine endodontal-periodontal veya periodontal-endodontal lezyonlarda ve ayrıca da endodontide alveolar kretle ilişkili geniş periapikal lezyonlardır. Bu periapikal lezyonların tedavisinde YDR kullanımı kemik oluşum miktarını arttırmada oldukça başarılıdır.

Kaynaklar

1. Slotte C, Asklöw B, Lundgren D. Surgical guided tissue regeneration treatment of advanced periodontal defects: a 5-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2007;34:977-84.
2. Carranza FA, Takei HH, Cochran DL. Reconstructive Periodontal Surgery. In Newman MG, Takei HH, Klokkevoild PR, Carranza FA, eds. Carranza's Clinical Periodontology, 10th ed. Elsevier St. Louis, Missouri 2006;67: 968-85.
3. Douthitt JC, Gutmann JL, Witherspoon DE. Histologic assessment of healing after the use of a bioresorbable membrane in the management of buccal bone loss concomitant with periradicular surgery. *J Endod* 2001;27:404-10.
4. Pecora G, Baek SH, Rethnam S, Kim S. Barrier membrane techniques in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am* 1997;41:585-602
5. Rankow HJ, Krasner PR. Endodontic applications of guided tissue regeneration in endodontic surgery. *Oral Health* 1996;86:33-5, 37-40, 43.
6. Merino EM. Treatment of bone defects in apical endodontic microsurgery. Endodontic microsurgery. Quintessence Publish. Grafton Road New Malden, Great Britain 2009;188-96
7. Pecora G, Kim S, Celletti R., Davarpanah M. The guided tissue regeneration principle in endodontic surgery: one-year postoperative results of large periapical lesions. *Int Endod J* 1995;28:41-6.
8. Goyal B, Tewari S, Duhan J, Sehgal PK. Comparative evaluation of platelet-rich plasma and guided tissue regeneration membrane in the healing of apicomarginal defects: a clinical study. *J Endod* 2011;37:773-80.
9. Ghezzi C, Virzi M, Schupbach P, Broccaioli A, Simion M. Treatment of combined endodontic-periodontic lesions using guided tissue regeneration: clinical case and histology. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:433-9.
10. Kierszenbaum AL. Histology and cell biology: An introduction to pathology 2nd ed. St Louis: Mosby; 2002:67-75:101-2.
11. Lin L, Chen MY, Ricucci D, Rosenberg PA. Guided tissue regeneration in periapical surgery. *J Endod* 2010;36:618-25.
12. Chen FM, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials* 2010;31:7892-927.
13. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osteointegration. *Eur Spine J* 2001;10:96-101.
14. Boyne PJ, Lyon HW, Miller CW. The effects of osseous implant materials on regeneration of alveolar cortex. *Oral Surg* 1961; 14:369-78
15. Marín-Botero ML, Domínguez-Mejía JS, Arismendi-Echavarría JA, Mesa-Jaramillo AL, Flórez-Moreno GA, Tobón-Arroyave SI. Healing response of apicomarginal defects to two guided tissue regeneration techniques in periradicular surgery: a double-blind, randomized-clinical trial. *Int Endod J*. 2006;39:368-77.
16. Pretzl B, Kim TS, Steinbrenner H, Dörfer C, Himmer K, Eickholz P. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers III 10-year results in infrabony defects. *J Clin Periodontol* 2009;36:349-56.
17. Demiralp B, Keçeli HG, Muhtarogullar M, Serper A, Demiralp B, Eratalay K. Treatment of periapical inflammatory lesion with the combination of platelet-rich plasma and tricalcium phosphate: a case report. *J Endod* 2004;30:796-800.
18. Wang HL, Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, Offenbacher S, Salkin L, Townsend C, Sheridan P, Genco RJ; Research, Science and Therapy Committee. Periodontal Regeveration. *J Periodontol* 2005;76:1601-22
19. Caton JG, DeFuria EL, Polson AM, Nyman S. Periodontal regeneration via selective cell repopulation. *J Periodontol* 1987;58:546-52.
20. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Saita M, Weinstein R. Efficacy of guided tissue regeneration in the management of through-and through lesions following surgical endodontics: a preliminary study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28: 265-71.
21. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990;24:13-9.
22. Becker W, Becker BE. Clinical applications of guided tissue regeneration : surgical considerations. *Periodontology* 2000 1993;1:46-54.
23. Mali R, Lele P, Vishakha. Guided tissue regeneration in communicating periodontal and endodontic lesions – A hope for the hopeless! *Indian Soc Periodontol* 2011;15:410-413.
24. Garrett K, Kerr M, Hartwell G, O'Sullivan S, Mayer P. The effect of a bioresorbable matrix barrier in endodontic surgery on the rate of periapical healing: an in vivo study. *J Endod* 2002;28:503-6.
25. John A. McAuliffe, MD. Jhand Ther. Bone Graft Substitutes. *Journal of Hand Therapy* 2003;16:180-87.
26. Egelberg J. Regeneration and repair of periodontal tissues. *J Periodontal Res* 1987;22:233-42.
27. Mellonig JT, Bowers GM, Bailey RC. Comparison of bone graft materials. Part I. New bone formation with autografts and allografts determined by Strontium 85. *J Periodontol* 1981;52:291-96.
28. Mellonig JT, Bowers GM, Cotton WR. Comparison of Bone Graft Materials Part II New Bone Formation with Autografts and Allograft: A Histological Evaluation. *J Periodontol* 1981; 52: 297-302.
29. Schallhorn RG, Hiatt WH, Boyce W. Iliac transplants in periodontal therapy. *J Periodontol* 1970;41:566-58
30. Urist MR. Bone transplants and implants. In: Urist MR, editor. Fundamental and clinical bone physiology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1980;331-68.
31. De Long WG Jr, Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W, Sanders R, Watson T. Part I. New bone formation with autografts and allografts. 2007;89:649-58.

32. Pinto VS, Zuolo ML, Mellonig JT. Guided bone regeneration in the treatment of a large periapical lesion: a case report. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995;7:76–81
33. Jill D. Bashutski, and Hom-Lay Wang. Periodontal and Endodontic Regeneration. *J Endod* 2009;35:321–8.
34. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein R. Efficacy of xenogenic bone grafting with guided tissue regeneration in the management of bone defects after surgical endodontics. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1121–7.
35. Bashutski JD, Wang H-L. Periodontal and endodontic regeneration. *J Endod* 2009;35:321-8.
36. Yoshikawa G, Murashima Y, Wadachi R, Sawada N, Suda H. Guided bone regeneration (GBR) using membrane and calcium sulfate after apicectomy: a comparative histomorphometrical study. *Int Endod J* 2002;35:255–63.
37. Albrektesson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osteointegration. *Eur Spine J* 2001;10:96-101.
38. Apaydin ES, Torabinejad M. The effect of calcium sulfate on hard-tissue healing after periapical surgery. *J Endod* 2004;30:17–20.
39. Wang HL, MacNeil RL. Guided tissue regeneration. Absorbable Barriers. *Dent Clin North Am* 1998;42:505-22.
40. Nord PG. Retrograde root filling with Cavit: a clinical and roentgenological study. *Sven Tandlak Tidkr* 197;63:261-73.
41. Nordenram A, Svardstrom G. Results of apicectomy. *Sven Tandlak Tidkr* 1964;63:593-604.