

구강 연조직 창상 치유의 최신 지견

이재홍^{1,*}, 남지연^{1,2,*}, 김영택^{1,3}, 이동운², 유정아², 최성호¹

¹연세대학교 치과대학병원 치주과학교실, 치주조직재생연구소

²중앙보훈병원 치과병원 치주과, ³국민건강보험공단 일산병원 치주과

ABSTRACT

Current Concepts in the Oral Soft Tissue Wound Healing

Jae-Hong Lee^{1,*}, Ji-Yeon Nam^{1,2,*}, Young-Taek Kim^{1,3}, Dong-Woon Lee²
Jeong-A Yu², Seong-Ho Choi¹

¹Research Institute for Periodontal Regeneration, Department of Periodontology, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea

²Department of Periodontology, Dental Hospital, Veterans Healthcare Service Medical Center

³Department of Periodontology, Ilsan Hospital, National Health Insurance Service

The aim of this study is to provide an overview on the soft tissue wound healing around teeth. The classical stages of wound repair are composed of the haemostatic phase, the inflammatory phase, the proliferation phase and the remodeling phase. The oral mucosa wound heals faster and with less scar tissue formation than skin wounds and the granulation tissue originating from the periodontal ligament or connective tissue covered by keratinized epithelium has the potential to induce the keratinized tissue. The healing following non-surgical periodontal treatment is characterized by epithelial proliferation, which occurs to be completed after 7~14 days after treatment. 4 weeks after the flap surgery, the flap is re-attached to the tooth by dense connective tissue. At 5 weeks, the tissues seem to be completely regenerated. 2 weeks after free gingival graft, the epithelium had developed but no keratinization was present. A keratinized tissue was detectable at 28 days. In thicker grafts, re-vascularization appears to be more delayed, but less shrinkage was observed.

Key words : Wound healing, Non-surgical periodontal therapy, Periodontal surgery, Soft tissue graft

서 론

창상의 치유는 기본적으로 연조직의 재생과 복원의 세포학적 과정에 대한 깊은 이해를 기반으로 한다. 구강 연조직 치유에 관한 대부분의 정보는 피부창상 치유에 대한 연구

에서 유래하였으며, 이로부터 구강점막 연조직 치유의 세포학적 과정을 추론할 수 있었다¹. 피부조직과 구강 내 연조직의 치유는 회복 속도와 반흔 형성의 정도에 있어서 차이가 있으나, 최근 치주조직의 연조직 치유에 대한 연구에서 상당 부분 피부창상 치유와 유사한 세포학적 과정을 가지는 것을 확인하였다^{1,2}.

손상된 구강 내 연조직의 회복에는 면역계 세포 (중성구, 단핵구, 림프구)와 내피세포, 각질세포, 섬유아세포 등의 다양한 세포들이 개재되며, 이러한 세포들은 다양한 성장 인자들을 발현시키고 유전적 변이를 겪게 된다 (Table 1)^{3,4}.

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence : Seong-Ho Choi, D.D.S., M.S.D., Ph.D.

Department of Periodontology, Yonsei University College of Dentistry, 50 Yonsei-ro, Seodaemoon-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-3189, fax: +82-2-3920398

E-mail: shchoi726@yuhs.ac

Received: March 2, 2015; Revised: March 19, 2015; Accepted: March 26, 2015

Table 1. Important cells involved during various stages of the wound healing (From Enoch S, et al. Surgery 2008).

Cell type	Function related to wound healing
Platelets	<ul style="list-style-type: none"> Involved in thrombus formation α granules are a rich source of inflammatory mediators including cytokines (e.g. TGF-β, PDGF, β-thromboglobulin, platelet factor-4) Major initial stimulus for inflammation
Neutrophils	<ul style="list-style-type: none"> First cells to infiltrate site to injury Phagocytosis and intracellular killing of invading bacteria
Monocytes (macrophages)	<ul style="list-style-type: none"> Phagocytose and destroy invading bacteria Clear debris and necrotic tissue Rich source of inflammatory mediators including cytokines Stimulate fibroblast division, collagen synthesis and angiogenesis
Lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> Not clearly defined May produce cytokines in certain types of wound
Fibroblasts	<ul style="list-style-type: none"> Produce various components of the ECM, including collagen, fibronectin, hyaluronic acid, proteoglycans Synthesize granulation tissue Help to reorganize the 'provisional' ECM

TGF: Transforming growth factor; PDGF: Platelet-derived growth factor; ECM: extracellular matrix.

세포외기질 역시 창상 치유에 중요한 역할을 하는데, 창상이 치유되는 동안 콜라겐, 섬유소 결합소, 프리테오글리칸, 모세포 단백질과 같은 세포외기질의 요소들이 조직화되고 분비된다⁵. 이러한 세포와 세포외기질의 다양한 반응은 손상받은 연조직의 새로운 기질 형성과 세포의 이주, 재형성을 효율적으로 도와준다⁵.

본 종설에서는 현재 치주치료의 임상적 결과를 이해하는데 도움을 주는 구강 연조직 창상 치유의 일반적 과정과 피부창상 치유와의 비교, 비외과적/외과적 치주치료 후의 연조직 치유 양상을 요약하였다.

일반적인 연조직 창상 치유

창상 치유는 염증 반응과 새로운 세포의 생성, 조직의 재형성이라는 여러 단계가 연속적이며 중첩되어 일어난다 (Fig 1)^{6,7}. 지혈단계에서 결손부를 포함한 조직창상이 혈전을 형성하면서 빠르게 폐쇄된다⁸. 호중구, 적혈구와 같은 혈액 유래 세포들과 세포 접착을 위한 단백질을 포함하는 섬유소는 provisional extracellular matrix을 형성하고, 이는 후에 육아조직으로 대체된다⁹. 면역단계는 지혈과정과 동시에 일어난다. 호중구는 피브리노겐이 분해되는 동안 방출되는 펩티드, 케모카인, 보체에 의해 모여들며, 조직 주위의 세포 방출과 이주는 내피세포에 의해 조절된다¹⁰. 초기에는 염증반응에 의한 이화작용이 일시적으로 일어나며, 대식세포와 여러 염증세포들이 세균과 괴사된 세포를 제거

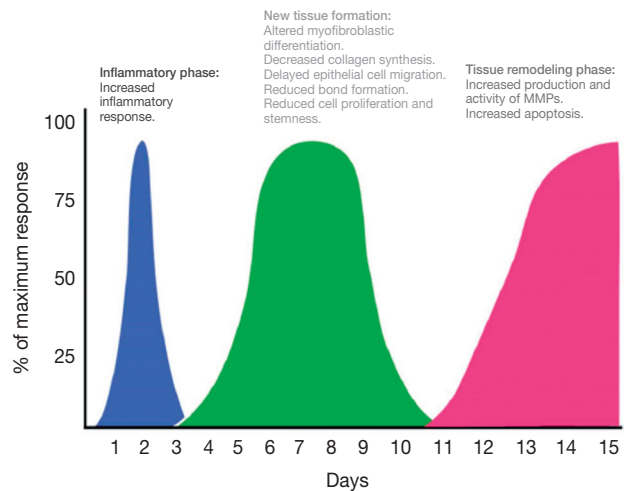


Figure 1. Wound healing occurs through distinct and overlapping phases (From Smith PC, et al. J Dent Res 2015).

하는 동시에, 상피세포와 섬유모세포의 이주와 분화를 자극하는 매개체를 분비하게 된다.

새로운 조직의 형성 단계에서는 동화작용이 일어나게 되며, 이는 혈관생성, collagen matrix 축적, 육아조직의 형성으로 구성된다. 새로운 조직의 형성은 육아조직으로 시작되는데, 이것은 섬유아세포와 세포의 조직으로 구성된 매우 혈관화된 조직을 반영한 형태학적 용어이다. 이화작용에서 동화작용으로의 변환을 위해서 내피세포, 섬유아세포, 상피세포가 필요하며, 이들 세포는 혈관내피세포, 결합조직, 단핵구, 혈관 유래 혈관주세포, 상피간엽이행 (epithelial-mesenchymal transition)에서도 유래할 수 있다¹¹. 또한 섬유아

세포의 일부는 평활근 세포와 비슷한 표현형으로 분화하는데 이런 근섬유아세포는 창상 변연을 당겨 창상 폐쇄에 중요한 역할을 한다¹².

장기간의 재형성 단계는 용해 단계로 시작되어 반흔조직 형성으로 종료된다. 대부분의 근섬유아세포, 섬유아세포, 상피세포, 대식세포는 사멸하여 적은 세포만을 포함한 collagen-rich extracellular matrix가 남는다. 반흔조직은 비심미적일 뿐만 아니라 조직손상 전보다 생물학적 능력 또한 덜하다. 분자 수준에서의 반흔 조직의 특징은 콜라겐과 피브로넥틴이 풍부한 세포외기질의 축적이다. 이는 증가된 transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)와 감소된 세포외기질의 대사회전에 기인한다¹³. 또한 탄성섬유는 분열되어 있고 비정상적으로 조직화되어 있다. 이러한 특징들 때문에 반흔조직은 탄성이 덜하며, 건전한 조직에 비해 인장 강도가 70% 정도에 불과하다¹⁴. 그러나 섬유화라고도 하는 반흔조직의 형성은 염증과 연관된 다양한 병리학적 측면에서 중요한 역할을 하며, 조직의 장기적인 안정성을 확보해 준다. 그러므로 치밀하고 안정된 반흔조직은 임상적으로 장점이 있다고 여기는 것이 합리적이다.

구강 연조직 창상 치유

1. 상피세포 분화에서 결합조직과 치은열구 환경의 역할

상피의 특성이 유전적 메커니즘과 기능적 적응 중 어느 것에 의하여 결정되는지에 대한 연구가 Karring 등에 의해 수행되었다¹⁵. 임상적, 조직학적 관찰 결과 치은, 치조, 구개 점막의 조직 특성은 이식 후에도 보존되었고, 조직의 임상적, 구조적 특성은 기능적 적응이라기보다 유전적으로 결정된다고 보고하였으며, 결과적으로 이러한 사실은 임상 연구를 통하여 입증되었다^{16,17}. 상피세포의 분화를 결정하는데 치은 결합조직이 중심적 역할을 한다는 많은 증거가 동물실험을 통해 제시되었으며, 이러한 발견은 상피의 특성이 유전적으로 결정되어 있으며 세포들의 분화가 전적으로 하방의 결합조직에 의해 좌우된다는 것을 의미한다¹⁸.

2. 구강의 치유와 피부 창상 치유의 비교

구강의 창상 치유는 피부 창상 치유와 같은 과정을 거치거나 재생이 더 빠르고, 반흔이 적게 생긴다는 점에서 차이가

있다¹⁹. 쥐의 구강 내 점막 절개 및 혀 절제 실험에서 구강 점막 절개부가 피부보다 빠른 창상 치유를 보였으며, 사람에서도 이와 유사한 임상적, 조직학적 소견을 나타냄을 보고하였다²⁰. 타액선이 제거된 쥐에서 구개 창상 치유는 지연되었고 창상이 클수록 타액선 제거에 민감하였다²¹. 또한 개를 이용한 연구에서 핏을 동작을 통한 타액의 작용이 피부창상 치유를 증진시키고, 염증을 감소시키는 것으로 나타났다²².

구강점막은 피부보다 높은 대사회전율로 인하여 빠른 치유를 도모할 수 있으며, 구강의 습한 환경은 창상의 건조와 세포 사멸을 방지하여 주며 영양소의 공급을 원활하게 해준다. 또한 구강점막은 혈관화가 잘 되어 있어서 호중구, 대식세포, 상피세포, 섬유모 세포의 생존율을 높이고 재혈관화를 촉진시키며, 상피세포 이주를 촉진시킨다. 마지막으로 타액 자체가 가지고 있는 여러 단백질과 펩티드가 지혈 및 창상 치유 과정을 촉진시킬 것으로 사료된다 (Fig 2)²³. 구강 내에서의 이러한 특별한 해부학적, 조직학적, 생리적 환경이 빠른 회복에 영향을 끼쳤을 것이라 추측되지만, 정확한 치유의 기저 매커니즘이 정확히 밝혀지지 않았으므로, 피부창상 치유보다 구강 점막 치유가 빠르고 적은 반흔조직을 형성하는 원인을 규명하기 위하여 더 많은 연구가 필요하다²⁰.

3. 비외과적 치주처리 후의 연조직 치유

동물과 인간의 조직학적 실험에서 치근활택술과 치은연하소파술 후 치유에 대해 평가하였다. Novaes 등은 개에서 치은연하소파술 시행 6일 후에 상피 부착이 다시 이루어지고 실험 종료 시에도 상피부착이 CEJ에 유지된 것을 관찰하였으며, Stahl 등은 성인 치주염 환자의 조직학적 분석을 통하여 비슷한 결과를 얻었다^{24,25}. 치은연하소파술 후 초기에는 급성 염증세포의 침윤이 특징적으로 증가하지만 8주 후에는 치료하지 않은 대조군과 비슷한 정도의 염증세포의 침윤을 보였다. Waerhaug의 연구에서 조직 생검을 통하여 치아상피접합부의 치유에 대해 연구한 결과, 정상적인 치아상피접합부는 대개 치은연하치태와 치석이 제거된 부위에서 재형성되었고 새로운 치아상피접합부는 2주 안에 완성됨을 확인할 수 있었다²⁶. 최근 치과용 내시경을 이용하여 비외과적 치료 후 사람에게서도 이와 비슷한 결과를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 술 후 6개월 경과 시에 염증의 조직학적 소견이 보이지 않고 치석/치태가 완전히 제거

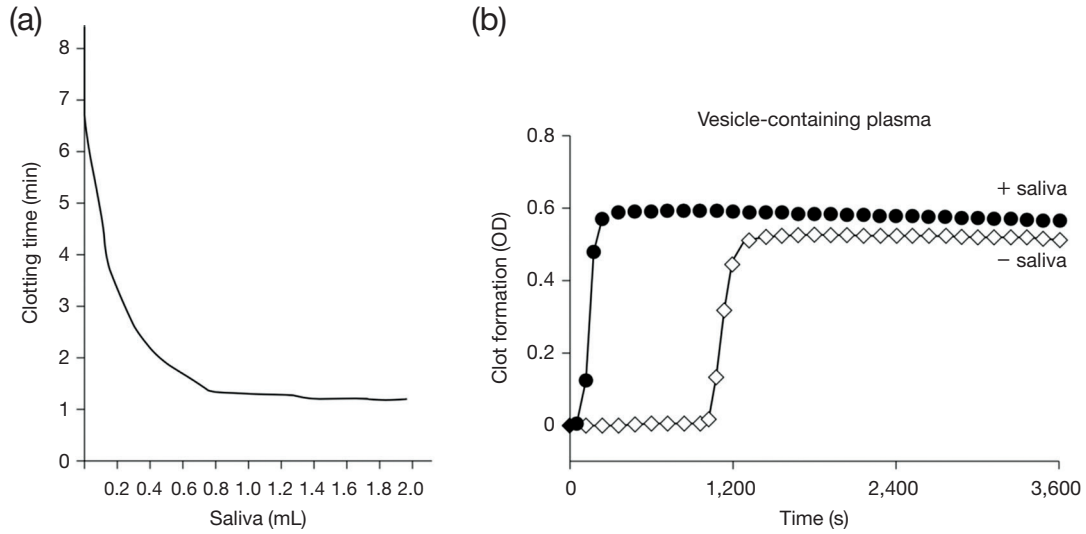


Figure 2. Saliva contains a rich source of tissue factor for decreased the clotting time of blood (From Brand HS, et al. Monogr Oral Sci 2014).

되었음에도 긴 접합상피의 양상으로 치유되었다²⁷. 조직학적 실험 결과들을 종합하면 비외과적 치주치 후 치유는 상피 증식의 형태로 나타나며 술 후 7~14일에 완료된다고 할 수 있다.

4. 외과적 치주치 후의 연조직 치유

1) 치은절제술

치은절제술 이후 순차적 치유현상이 Novaes 등에 의해 규명되었다²⁵. 수술 이후 즉각적으로 출혈이 일어나며, 2일째 두꺼운 혈병이 전체적으로 창상 부위를 덮고 약간의 상피가 창상의 근단 가장자리로 이주되는 양상이 관찰된다. 4일째 창상 표면의 대부분은 혈병으로 덮여 있지만, 구강상피와 상피부착세포의 증식이 명확하게 보인다. 1주 후 창상 표면은 대개 완전히 상피화되고 열구는 재형성된다. 각화와 상피돌기의 재형성은 16일째에 관찰되며, 38일째 창상의 완전한 치유가 이루어져 시술부위와 기존 부위의 차이를 구별할 수 없게 된다²⁵.

2) 치주판막술

몇몇 연구에서 전층판막술과 부분층판막술 이후 치유양상을 연구하였다. 연조직과 경조직 사이에 혈병이 형성되는 전반적인 치유양상은 비슷하였다²⁸. 6일과 7일째에는 염증반응이 일어나며 기존 결합조직과 판막의 결합조직에서 혈관화 반응이 증가하였다. 12일이 되면 판막은 골과 치아에 재부착되며 그동안 구강 치은 상피는 각화되는 양상을

보이게 된다. 4주 정도에 판막은 치밀하고 조직화된 결합조직에 의해 치아에 긴밀하게 재부착된다. 5주째 조직은 완벽하게 재생되고 기존의 조직과 차이를 보이지 않는다. 골흡수는 전층판막과 부분층판막 거상 후에 항상 나타났으며, 부분층판막의 골흡수가 전층판막에 비해서 적기는 했지만 골흡수를 완벽하게 막을 수는 없었다²⁹. 치주 수술 후 치유기간 동안 판막이 치아에 부착되는 강도에 대한 평가를 한 연구가 Hiatt 등에 의해 이루어졌다³⁰. 치주 수술 이후 2일이나 3일째가 되면 치아와 치조골로부터 판막을 분리하기 위해서는 견사 봉합에 225 g의 장력이 필요하고 1주일 이 되면 340 g으로 증가하였다. 2주가 되면 1700 g의 장력이 판막의 분리를 위해 필요하며, 치아와 부분적으로만 분리된다. 1개월이 되면 치아와 판막은 물리적으로 분리할 수 없지만 현미경으로 보면 상피접합부에 미세한 틈이 관찰된다. 이러한 양상들은 치아와 판막의 초기 결합은 상피를 통해 일어나며 피브린층은 판막의 유지에 별로 큰 역할을 하지 못한다는 것을 보여준다.

종합해보면 치아-연조직 계면의 인장강도는 술 후 7일이 될 때까지는 취약하고, 술 후 14일이 되어서야 노출된 치근면과 점막골막피판 사이에 구조적인 완전성을 얻을 수 있으며 물리적인 힘에 충분히 저항할 수 있다. 이러한 연구 결과들은 판막의 수동적 접합과 창상 성숙에 방해되지 않는 봉합의 중요성을 시사하며 단순유두보전판막술 같은 치간 조직을 보호하기 위한 술식이 변형위드만판막술보다 술 후 더 빠른 회복과 관련이 있음을 의미한다^{31,32}.

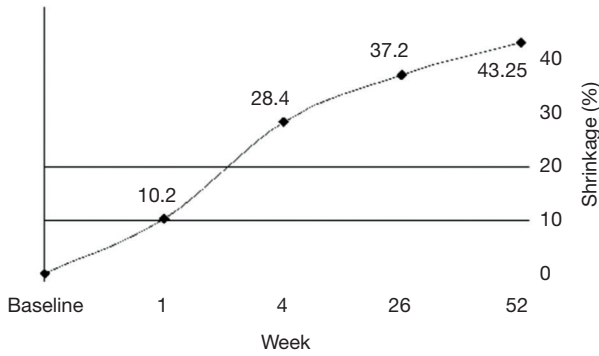


Figure 3. Shrinkage of the graft was more prominent during the first month (From Orsini M, et al. Journal of periodontology 2004).

3) 연조직 이식술

유리치은이식술이나 결합조직이식술은 부착치은의 넓이를 증가시키고 치은 퇴축을 예방, 치료할 목적으로 도입되었다³³. 유리치은이식술의 치유는 조직학적으로 3단계로 나누어서 진행되었다³³. 초기(0~3일)는 골막과 이식편을 분리하는 얇은 피브린층과 상피의 퇴행, 표층의 박리로 특징지어지며 재혈관기(4~11일)는 치조정의 최소 흡수, 이식편과 골막 사이로 섬유아세포의 증식으로 정의된다. 5일에 모든 이식편의 상피는 퇴행되고 박리되며, 동시에 인접한 조직으로부터 새로운 상피세포의 얇은 층이 이식편 위로 증식한다. 11일에 이식편과 골막 사이에 치밀섬유결합이 관찰되며, 육아조직은 점진적으로 섬유성세포증식에 의해 대체되고 이식편은 완전히 상피세포층에 의해 덮여 변연상피와 연속된다. 마지막 단계는 조직성숙기(11~42일)이며, 치유 14일째 상피는 두꺼워지거나 각화되지는 않는다. 각화는 28일째가 되어야 관찰 가능하며, 14일에 이식편의 결합조직 내 혈관은 감소하나 동시에 결합조직의 밀도는 증가한다. 유리치은이나 결합조직 이식 시 수축의 대부분은 술 후 첫 달에 일어나지만 1년까지 추적하면 25~45% 사이로 다양하게 보고되었다 (Fig 3)^{34,35}. 또한, 이식편이 두꺼울수록 재혈관화는 지연되지만 수축은 감소함을 보였다³⁴.

결론

창상 치유는 지혈단계와 면역단계, 새로운 조직형성단계, 재형성단계를 거쳐 반흔 조직의 형성으로 구성되며, 구강과 피부 창상 치유를 비교한 연구들에서 구강 점막이 더 빨

리 치유되고 적은 반흔조직을 남기는 것이 관찰되었다. 치주인대에서 유래한 육아조직이나 결합조직에서 유래한 육아조직은 각화를 유도하는 능력이 있는 것으로 생각된다. 조직학적 실험 결과, 비외과적 치주치치 후 치유는 상피의 증식 형태로 나타나며 술 후 7~14일에 완료되었다. 치주 판막술 후 4주 정도에 판막은 치밀하고 조직화된 결합조직에 의해 치아에 긴밀하게 재부착되며, 5주째 조직은 완벽하게 재생되고 기존의 조직과 차이를 보이지 않는다. 연조직 이식술에서 이식편의 상피 피개는 골막 위에서는 7일, 골 위에서는 14일 후에 일어났다. 28일째 각화는 골막 위와 골 위 모두에서 관찰되었으나, 탄성섬유는 골막 위 이식편에서만 관찰되었다. 이식편의 수축의 대부분은 술 후 첫 한 달간 일어났으며 25~45% 사이로 다양하게 보고되었다.

오늘날 높은 수준의 임상전단계 및 임상모델을 통해 창상 치유 과정에 관여하는 특정 세포를 추적하고 관찰할 수 있게 되었다. 또한, 유전학과 단백질 유전 정보학 (Proteomics) 같은 분석적 방법론의 발전으로 복잡한 창상 치유 과정의 분자조절에 대한 좀 더 나은 이해가 가능해졌다. 이러한 기술의 발전은 치주조직의 복원/재생의 기전을 설명할 수 있는 과학적 근거를 제공하며, 치주치료의 궁극적 목표인 치주재생을 이루기 위한 토대를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Wikesjo UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. Periodontol 2000 1999;19:21-39.
2. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjo UM. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. Periodontol 2000 2006;41:30-47.
3. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature 2008;453(7193):314-21.
4. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. Surgery (Oxford) 2008;26(2):31-7.
5. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci 2010;123(Pt 24):4195-200.
6. Smith PC, Caceres M, Martinez C, Oyarzun A, Martinez J. Gingival Wound Healing: An Essential Response Disturbed by Aging? J Dent Res 2015;94(3):395-402.
7. Nauta A, Gurtner G, Longaker MT. Wound healing and regenerative strategies. Oral Dis 2011;17(6):541-9.
8. Dickinson DP, Coleman BG, Batrice N, Lee J, Koli K, Pennington

- C, Susin C, Wikesjo UM. Events of wound healing/regeneration in the canine supraalveolar periodontal defect model. *J Clin Periodontol* 2013;40(5):527-41.
9. Reheman A, Gross P, Yang H, Chen P, Allen D, Leytin V, Freedman J, Ni H. Vitronectin stabilizes thrombi and vessel occlusion but plays a dual role in platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):875-83.
 10. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013;13(3):159-75.
 11. Grieb G, Steffens G, Pallua N, Bernhagen J, Bucala R. Circulating fibrocytes--biology and mechanisms in wound healing and scar formation. *Int Rev Cell Mol Biol* 2011;291:1-19.
 12. Tomasek JJ, Haaksma CJ, Schwartz RJ, Howard EW. Whole animal knockout of smooth muscle alpha-actin does not alter excisional wound healing or the fibroblast-to-myofibroblast transition. *Wound Repair Regen* 2013;21(1):166-76.
 13. Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007;13(22):3056-62.
 14. Hakkinen L, Csiszar A. Hereditary gingival fibromatosis: characteristics and novel putative pathogenic mechanisms. *J Dent Res* 2007;86(1):25-34.
 15. Karring T, Ostergaard E, Loe H. Conservation of tissue specificity after heterotopic transplantation of gingiva and alveolar mucosa. *J Periodontol Res* 1971;6(4):282-93.
 16. Wennstrom J, Lindhe J, Nyman S. Role of keratinized gingiva for gingival health. Clinical and histologic study of normal and regenerated gingival tissue in dogs. *J Clin Periodontol* 1981;8(4):311-28.
 17. Wennstrom J. Regeneration of gingiva following surgical excision. A clinical study. *J Clin Periodontol* 1983;10(3):287-97.
 18. Edel A, Faccini JM. Histologic changes following the grafting of connective tissue into human gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43(2):190-5.
 19. Wong JW, Gallant-Behm C, Wiebe C, Mak K, Hart DA, Larjava H, Hakkinen L. Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound Repair Regen* 2009;17(5):717-29.
 20. Zelles T, Purushotham KR, Macauley SP, Oxford GE, Humphreys-Beher MG. Saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *J Dent Res* 1995;74(12):1826-32.
 21. Bodner L, Dayan D, Pinto Y, Hammel I. Characteristics of palatal wound healing in desalivated rats. *Arch Oral Biol* 1993;38(1):17-21.
 22. Hart BL, Powell KL. Antibacterial properties of saliva: role in maternal periparturient grooming and in licking wounds. *Physiol Behav* 1990;48(3):383-6.
 23. Brand HS, Ligtenberg AJ, Veerman EC. Saliva and wound healing. *Monogr Oral Sci* 2014;24:52-60.
 24. Stahl SS, Weiner JM, Benjamin S, Yamada L. Soft tissue healing following curettage and root planing. *J Periodontol* 1971;42(11):678-84.
 25. Novaes AB, Kon S, Ruben MP, Goldman HM. Visualization of the microvascularization of the healing periodontal wound. 3. Gingivectomy. *J Periodontol* 1969;40(6):359-71.
 26. Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. *J Periodontol* 1978;49(3):119-34.
 27. Wilson TG, Jr., Carnio J, Schenk R, Myers G. Absence of histologic signs of chronic inflammation following closed subgingival scaling and root planing using the dental endoscope: human biopsies - a pilot study. *J Periodontol* 2008;79(11):2036-41.
 28. Kon S, Novaes AB, Ruben MP, Goldman HM. Visualization of the microvascularization of the healing periodontal wound. IV. Mucogingival surgery: full thickness flap. *J Periodontol* 1969;40(8):441-56.
 29. Fickl S, Kebschull M, Schupbach P, Zuhr O, Schlagenhauf U, Hürzeler MB. Bone loss after full-thickness and partial-thickness flap elevation. *J Clin Periodontol* 2011;38(2):157-62.
 30. Hiatt WH, Stallard RE, Butler ED, Badgett B. Repair following mucoperiosteal flap surgery with full gingival retention. *J Periodontol* 1968;39(1):11-6.
 31. Retzepi M, Tonetti M, Donos N. Comparison of gingival blood flow during healing of simplified papilla preservation and modified Widman flap surgery: a clinical trial using laser Doppler flowmetry. *J Clin Periodontol* 2007;34(10):903-11.
 32. Retzepi M, Tonetti M, Donos N. Gingival blood flow changes following periodontal access flap surgery using laser Doppler flowmetry. *J Clin Periodontol* 2007;34(5):437-43.
 33. Oliver RC, Loe H, Karring T. Microscopic evaluation of the healing and revascularization of free gingival grafts. *J Periodontol Res* 1968;3(2):84-95.
 34. Egli U, Vollmer WH, Rateitschak KH. Follow-up studies of free gingival grafts. *J Clin Periodontol* 1975;2(2):98-104.
 35. Orsini M, Orsini G, Benlloch D, Aranda JJ, Lazaro P, Sanz M. Esthetic and dimensional evaluation of free connective tissue grafts in prosthetically treated patients: a 1-year clinical study. *J Periodontol* 2004;75(3):470-7.