

EFFECTIVENESS OF EMDOGAIN ON BONE REGENERATION IN PERIODONTAL SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Le Thi Hien^{1*}, Nguyen Thi Hong Minh^{1,2}, Bui Trung Kien³, Nguyen Duc Thang³, Nguyen Duc Hoang³

¹University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi -
144 Xuan Thuy, Cau Giay Ward, Hanoi City, Vietnam

²National Hospital of Odonto-Stomatology, Hanoi - 40B Trang Thi, Hoan Kiem Ward, Hanoi City, Vietnam

³Institute of Odonto-Stomatology, Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 10/10/2025

Revised: 22/10/2025; Accepted: 25/11/2025

ABSTRACT

Objective: This systematic review aimed to evaluate the bone formation efficacy of Emdogain in periodontal surgical treatment.

Materials and methods: A comprehensive search was conducted in the electronic databases PubMed-MEDLINE, Embase, and Cochrane-CENTRAL for articles published between January 2010 and October 2024. The Cochrane RoB Tool was used to assess the methodological quality of RCTs. The primary outcomes of interest were vertical and horizontal bone dimensions and bone density assessed on radiographic images.

Results: A total of 24 RCTs met the inclusion criteria. Among them, two studies were assessed as having a low risk of bias, sixteen with a moderate risk, and six with a high risk of bias. Improvement in the CEJ-BD index was reported in three studies, Stent-AC in one study, Stent-BD in two studies, while three studies reported DD and five studies reported DW indices.

Conclusion: Emdogain demonstrated a significant positive effect on bone formation in periodontal regenerative surgical treatment, as evidenced by notable improvements in CEJ-BD and radiographic bone density.

Keywords: Emdogain, enamel matrix protein derivative, regenerative periodontal therapy, systematic review.

*Corresponding author

Email: hiendentist2020@gmail.com **Phone:** (+84) 343405240 **Doi:** 10.52163/yhc.v66iCD23.3941



HIỆU QUẢ HÌNH THÀNH XƯƠNG CỦA EMDOGAIN TRONG ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT NHA CHU: TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP

Lê Thị Hiền^{1*}, Nguyễn Thị Hồng Minh^{1,2}, Bùi Trung Kiên³, Nguyễn Đức Thắng³, Nguyễn Đức Hoàng³

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội - 144 Xuân Thủy, P. Cầu Giấy, Tp. Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương, Hà Nội - 40B Tràng Thi, P. Hoàn Kiếm, Tp. Hà Nội, Việt Nam

³Viện Đào tạo Răng Hàm Mặt, Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Kim Liên, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận: 10/10/2025

Ngày sửa: 22/10/2025; Ngày đăng: 25/11/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng quan hệ thống đánh giá hiệu quả hình thành xương của Emdogain trong điều trị phẫu thuật nha chu.

Đối tượng và phương pháp: Quy trình tìm kiếm được thực hiện trên cơ sở dữ liệu điện tử: PubMed-MEDLINE, Embase và Cochrane-CENTRAL. Các bài báo được công bố từ tháng 1/2010 tới hết tháng 10/2024. Sử dụng công cụ Cochrane RoB Tool để đánh giá chất lượng các nghiên cứu RCT. Kích thước xương theo chiều dọc, chiều ngang và mật độ xương trên phim X quang là biến kết quả được quan tâm.

Kết quả: Tổng cộng có 24 nghiên cứu RCT thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, trong đó có 2 nghiên cứu được đánh giá có rủi ro thấp, 16 nghiên cứu có nguy cơ sai lệch trung bình và 6 nghiên cứu có nguy cơ sai lệch nghiêm trọng. Hiệu quả cải thiện chỉ số CEJ-BD được báo cáo trong 3 nghiên cứu, Stent-AC được báo cáo trong 1 nghiên cứu, Stent-BD được báo cáo trong 2 nghiên cứu; 3 nghiên cứu báo cáo chỉ số DD và 5 nghiên cứu báo cáo DW.

Kết luận: Emdogain có hiệu quả rõ rệt trong việc thúc đẩy quá trình hình thành xương trong điều trị phẫu thuật tái sinh mô nha chu, thông qua việc cải thiện đáng kể các chỉ số như CEJ-BD và mật độ xương trên X quang.

Từ khóa: Emdogain, dẫn xuất khuôn men, phẫu thuật nha chu, tổng quan hệ thống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh quanh răng là một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng, ảnh hưởng đến một tỷ lệ lớn dân số toàn cầu. Tại Việt Nam, bệnh quanh răng chiếm tỷ lệ cao trong cộng đồng, tỷ lệ người viêm lợi và viêm quanh răng lên tới 65,4% [1]. Đặc trưng của bệnh lý này là sự phá hủy các cấu trúc hỗ trợ của răng, khi không được điều trị, tình trạng này thường dẫn đến mất răng, ảnh hưởng tới chức năng và giảm chất lượng cuộc sống [2]. Mục đích của phương pháp điều trị truyền thống bệnh quanh răng là làm ngừng tiến triển của bệnh và đạt được sự ổn định lâm sàng. Tuy nhiên, việc tái tạo các mô nha chu bị mất vẫn là mục tiêu lý tưởng được hướng tới [3]. Trong số các phương pháp tái sinh mô quanh răng, dẫn xuất khuôn men (EMD) được biết đến với tên thương mại là Emdogain, chứa một hỗn hợp phức tạp của các protein, trong đó có amelogenin, thúc đẩy sự tái tạo mô bằng cách tăng cường quá trình tăng sinh và biệt hóa của các tế bào nha chu [4].

Một số nghiên cứu lâm sàng đã đánh giá hiệu quả tái tạo mô nha chu sự cho thấy Emdogain cải thiện đáng kể về các chỉ số nha chu lâm sàng và trên phim X quang [5], trong khi đó một vài nghiên cứu khác lại báo cáo kết quả khiêm tốn hơn hoặc không nhất quán [6]. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp về hiệu quả hình thành xương của Emdogain trong điều trị phẫu thuật nha chu nhằm đánh giá một cách toàn diện hơn các bằng chứng hiện có về hiệu quả của Emdogain trong việc hình thành xương trong phẫu thuật nha chu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các tài liệu khoa học bằng tiếng Anh trên các cơ sở dữ liệu điện tử PubMed-MEDLINE, Embase và

*Tác giả liên hệ

Email: hiendentist2020@gmail.com Điện thoại: (+84) 343405240 Doi: 10.52163/yhc.v66iCD23.3941

Cochrane Library-CENTRAL, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau đây.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: bài báo được viết bằng tiếng Anh, dữ liệu bài báo về kết quả đầu ra bao gồm chỉ số kích thước xương trước và sau điều trị phẫu thuật nha chu có sử dụng Emdogain, các bài báo được công bố từ tháng 1/2010 tới hết tháng 10/2024.

- Tiêu chuẩn loại trừ: các bài báo không đáp ứng tiêu chí PICOS, các bài dạng tổng quan, báo cáo ca lâm sàng, nghiên cứu thuần tập, các thử nghiệm lâm sàng chưa xuất bản, các nghiên cứu không thực hiện trên con người.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống được thực hiện từng bước theo bảng kiểm PRISMA cập nhật năm 2020 và hướng dẫn của Cochrane. Các bước thực hiện nghiên cứu tổng quan hệ thống bao gồm:

2.2.1. Xác định câu hỏi nghiên cứu

Câu hỏi nghiên cứu được xây dựng theo tiêu chí PICOS:

- P (Population/Patient - Đối tượng): đối tượng mắc bệnh viêm quanh răng cần phẫu thuật nha chu, không mắc các bệnh toàn thân.

- I (Intervention/Exposure - Can thiệp): sử dụng dẫn xuất khuôn men EMD trong điều trị phẫu thuật nha chu.

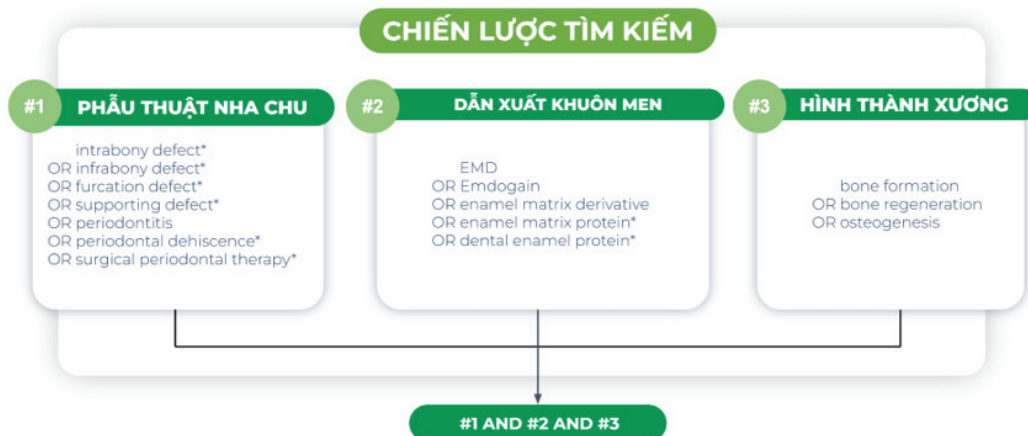
- C (Control/Comparison - So sánh): dẫn xuất khuôn men EMD có hoặc không kết hợp với các kỹ thuật và vật liệu khác.

- O (Outcome - Kết quả đầu ra): kích thước xương ổ răng trước và sau can thiệp, trong đó có chiều cao xương mới hình thành (tính theo mm) và tỷ lệ xương mới hình thành (tính theo phần trăm), góc tổn thương (tính theo độ).

- S (Study design - Thiết kế nghiên cứu): thử nghiệm lâm sàng không đối chứng (CT), thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT), thuần tập hồi cứu (RCS), thuần tập tiến cứu (PCS).

2.2.2. Xây dựng các từ khóa tìm kiếm

Việc tìm kiếm tài liệu bám sát mục tiêu nghiên cứu đặt ra và câu hỏi nghiên cứu theo tiêu chí PICOS. Chiến lược tìm kiếm dựa trên sự kết hợp của 3 cụm từ khóa chính (“phẫu thuật nha chu”, “dẫn xuất khuôn men” và “hình thành xương”), kèm theo xây dựng cụm tìm kiếm nâng cao cho từng trang dữ liệu điện tử (hình 1).



Hình 1. Chiến lược tìm kiếm tài liệu

2.2.3. Quản lý, lựa chọn, trích xuất dữ liệu và đánh giá chất lượng nghiên cứu

Sau khi tìm kiếm, tất cả các trích dẫn nghiên cứu được xác định sẽ được đối chiếu trong phần mềm quản lý tài liệu Zotero. Dữ liệu được trích xuất bởi nghiên cứu viên thứ nhất từ toàn văn của bài báo gồm tất cả bảng biểu, biểu đồ chứa biến cần phân tích. Nghiên cứu viên thứ hai độc lập xác minh dữ liệu trích xuất. Bất kỳ bất đồng nào phát sinh giữa những người đánh giá trong quá trình trích xuất sẽ được giải quyết thông qua thảo luận hoặc trao đổi với nghiên cứu viên thứ ba. Sử dụng các công cụ đánh giá chất lượng nghiên cứu tùy thuộc vào loại thiết kế nghiên cứu: Risk of Bias Assessment RoBA 2.0 - Công cụ đánh giá rủi ro thiên kiến của Cochrane Collaboration.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tìm kiếm và chọn lọc tài liệu

Có tổng cộng 453 tài liệu được tìm kiếm thông qua quy trình tìm kiếm và các từ khóa tìm kiếm từ các trang tìm kiếm điện tử, trong đó có 60 tài liệu trùng tên. Sau khi sàng lọc tiêu đề và tóm tắt, có 311 tài liệu bị loại, 82 tài liệu được đưa vào quy trình sàng lọc toàn văn nghiên cứu. Cuối cùng, tổng cộng 24 tài liệu được đưa vào tổng quan hệ thống (hình 2).

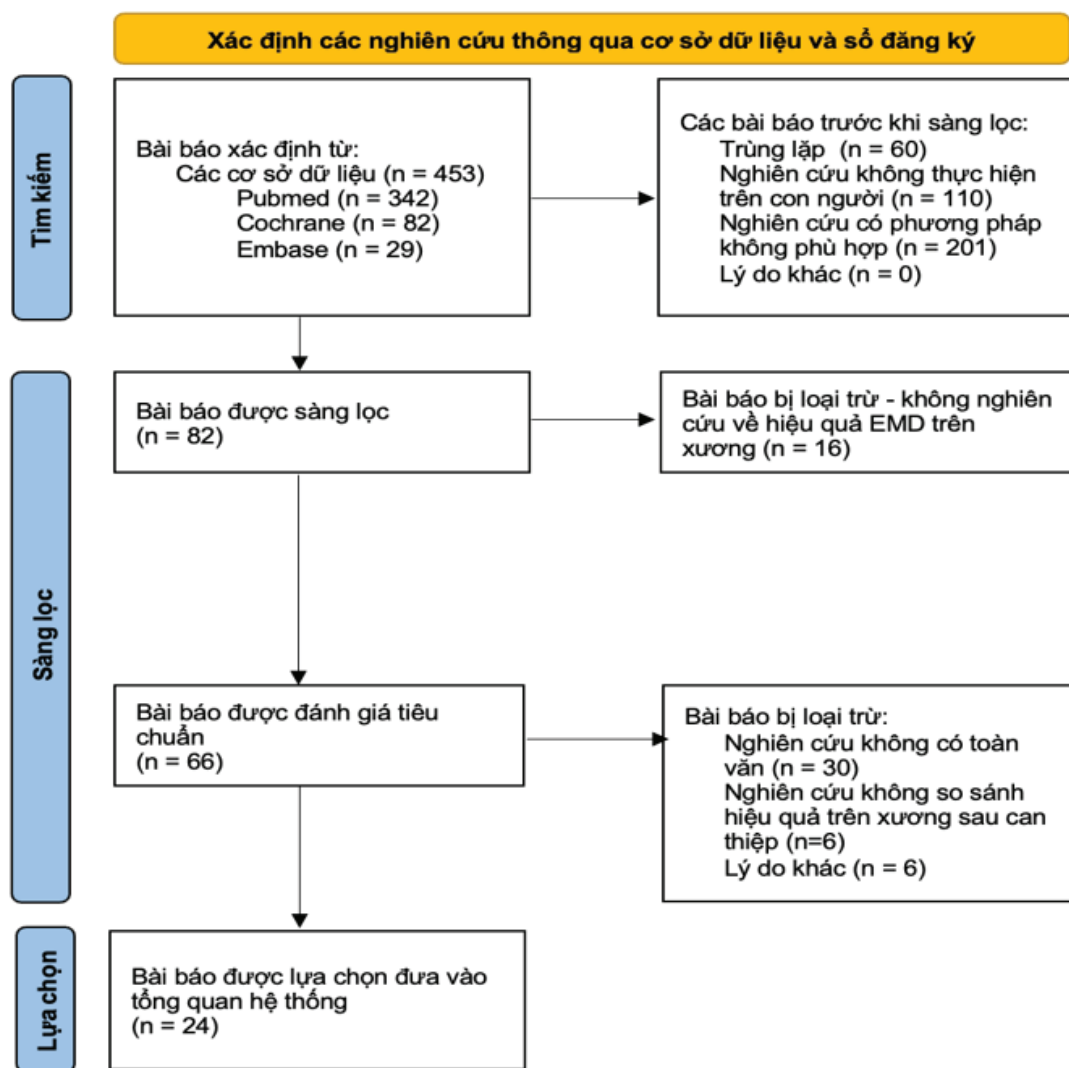
3.2. Đặc điểm và hiệu quả hình thành xương trong các nghiên cứu

3.2.1. Đặc điểm chung của các nghiên cứu đưa vào tổng quan hệ thống

Trong 24 nghiên cứu đưa vào tổng quan hệ thống, có tổng 6 nghiên cứu là RCT với 3 nhóm nghiên cứu, và

18 nghiên cứu là RCT với 2 nhóm nghiên cứu khác nhau. Dẫn xuất protein khuôn men răng (EMD) áp dụng độc lập cho một nhóm nghiên cứu được báo cáo trong 9 tài liệu. Có 9 nghiên cứu báo cáo sử dụng EMD đồng thời với các phương pháp ghép xương cho một trong các nhóm nghiên cứu, bao gồm ghép xương tự thân (ABG), xương tổng hợp (SBG), các loại xương đồng loại đông khô (DFDBA và FDBA), xương và các vật liệu nguồn gốc từ xương dị loại (BMDX, DPBM, DBBM). Có 9 nghiên cứu báo cáo sử dụng EMD kết hợp với các phương pháp phẫu thuật cho một trong các nhóm nghiên cứu, bao gồm kỹ thuật phẫu thuật vạt làm sạch (OFD), kỹ thuật phẫu thuật vạt đôi thông thường, kỹ thuật xâm lấn tối thiểu cơ

bản và cải tiến (MIST và M-MIST), kỹ thuật bảo tồn vạt đơn giản (SPPF) và kỹ thuật bảo tồn mô hạt (GTPT). Các vật liệu sinh học, bao gồm màng fibrin giàu tiểu cầu (PRF và L-PRF), hydroxyapatite (HA)/ β -Tricalcium Phosphate (β -TCP) và biphasic calcium phosphate (BCP) được báo cáo sử dụng đồng thời với EMD trong 4 nghiên cứu. Và có 2 nghiên cứu sử dụng phối hợp thêm các chất hóa học khác (EDTA và DOXY). Nghiên cứu được thực hiện ở tổng cộng 1118 vị trí có tổn thương ở bệnh nhân được chẩn đoán viêm quanh răng, trong đó có 1 nghiên cứu chỉ thực hiện trên bệnh nhân đang điều trị nắn chỉnh răng được chẩn đoán viêm quanh răng.



Hình 2. Kết quả tìm kiếm và chọn lọc tài liệu theo bảng kiểm PRISMA 2020

3.2.2. Hiệu quả hình thành xương của EMD trong các nghiên cứu

Để đánh giá mức độ hình thành xương của EMD, các nghiên cứu đưa vào tổng quan hệ thống có các chỉ số đánh giá kết quả đầu ra khác nhau. Các kích thước tổn thương được đánh giá trên lâm sàng bằng sonde nha chu và dụng cụ đặc chế làm từ ống nhựa acrylic trong 6 nghiên cứu; và được đánh giá trên

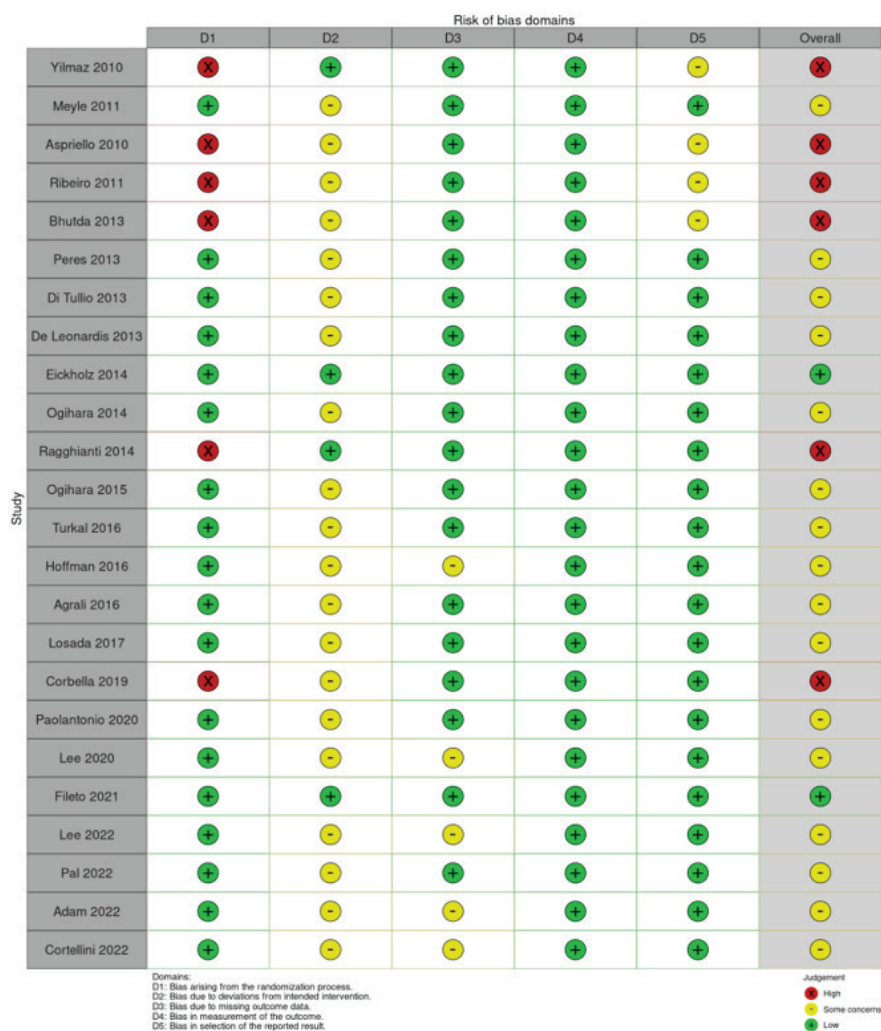
cận lâm sàng bằng phương pháp chụp cận chóp và xử lý hình ảnh kỹ thuật số trong 19 nghiên cứu. Các nghiên cứu đánh giá kích thước với các tên gọi khác nhau nhưng cùng đánh giá chênh lệch vị trí của các mốc giải phẫu: đường nối men-cement (CEJ)/Mốc thay thế trên dụng cụ đo đặc chế (Stent), đỉnh mào xương ổ răng (alveolar crest - AC), đáy tổn thương (bottom of the defect - BD) và bề mặt chân răng (root surface - RS). Từ đó đánh giá các kích thước:

chiều cao tổn thương (defect depth - DD: khoảng cách AC-BD), chiều rộng tổn thương (defect width - DW: khoảng cách AC-RS), góc tổn thương (defect angle - DA: góc tạo bởi AC-BD và RS).

3.3. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu

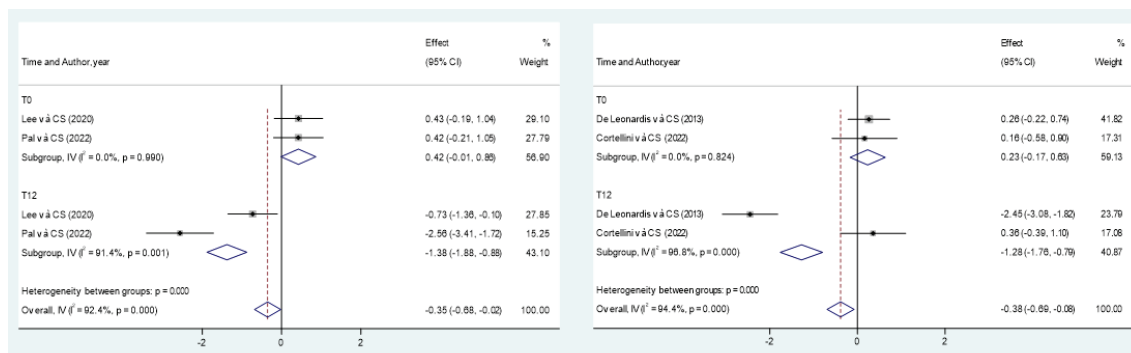
Đánh giá nguy cơ sai lệch cho mỗi nghiên cứu can thiệp không ngẫu nhiên và mỗi lĩnh vực đánh giá được trình bày chi tiết trên hình 3. Thông qua công

cụ đánh giá rủi ro thiên kiến (Ro2) có 2 nghiên cứu được đánh giá có rủi ro thấp với cả 6 tiêu chí đều đạt rủi ro thấp. Ngoài ra, 16 nghiên cứu có nguy cơ sai lệch trung bình và 6 nghiên cứu có nguy cơ sai lệch nghiêm trọng. Sai lệch nghiêm trọng gặp nhiều nhất ở yếu tố đánh giá phân nhóm ngẫu nhiên, trong khi yếu tố về làm mù phân bố can thiệp có RoB chưa rõ ràng nhiều nhất.



Hình 3. Đánh giá rủi ro thiên kiến của các nghiên cứu (RoBA)

3.4. Phân tích tổng hợp hiệu quả hình thành xương bằng phương pháp phẫu thuật tái sinh với EMD



Hình 4. Biểu đồ forest plot đánh giá hiệu quả hình thành xương có sử dụng EMD

Trong tổng số 24 nghiên cứu đưa vào tổng quan hệ thống, chúng tôi lựa chọn 4 nghiên cứu có cùng nhóm can thiệp, cùng nhóm chứng, cùng giá trị đánh giá hiệu quả hình thành xương và tái tạo mô quanh răng với các mốc thời gian theo dõi giống nhau để đưa vào phân tích tổng hợp (meta-analysis). Trong 4 nghiên cứu đưa vào phân tích tổng hợp, có 2 nghiên cứu [7-8] so sánh hiệu quả của phương pháp phẫu thuật vật có kết hợp sử dụng EMD với phương pháp phẫu thuật vật đơn thuần; và có 2 nghiên cứu [9-10] so sánh hiệu quả của phương pháp sử dụng EMD kết hợp cùng ghép xương tổng hợp (synthetic bone graft - SBG) với phương pháp sử dụng EMD đơn thuần.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm của các nghiên cứu đưa vào tổng quan hệ thống

Các nghiên cứu trong phân tích này đều sử dụng cùng một tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, bao gồm những người có tổn thương nội xương do viêm nha chu, không có bệnh lý toàn thân ảnh hưởng đến quá trình lành thương, và có mức độ tiêu xương tương tự nhau tại thời điểm ban đầu. Điều này giúp đảm bảo rằng sự khác biệt trong kết quả không bị ảnh hưởng bởi yếu tố bệnh nhân, mà chỉ phản ánh sự khác biệt trong quy trình phẫu thuật và vật liệu được sử dụng. Tuy nhiên, hai nghiên cứu có sự khác biệt trong tiêu chuẩn chọn đối tượng là nghiên cứu của Ogihara S và cộng sự (2015) [11], trong đó đối tượng là bệnh nhân đang chỉnh nha, và nghiên cứu của Fileto và cộng sự (2021) [12], trong đó đối tượng là bệnh nhân viêm nha chu tiến triển (AgP) và mạn tính (CP) thay vì chỉ tập trung vào viêm nha chu mạn tính như các nghiên cứu còn lại. Do đó, những nghiên cứu này cần được phân tích riêng khi đánh giá hiệu quả của các phương pháp can thiệp.

4.2. Hiệu quả hình thành xương của Emdogain trên lâm sàng và X quang

Trong nghiên cứu tổng quan hệ thống này, hiệu quả hình thành xương của các phương pháp phẫu thuật tái sinh với EMD được đánh giá trên lâm sàng thông qua việc đo đạc các kích thước của vị trí tổn thương xương bao gồm các kích thước theo chiều dọc: CEJ-BD, Stent-AC, Stent-BD, DD (defect depth: AC-BD) và kích thước theo chiều ngang DW (defect width: AC-RS), trong đó hiệu quả cải thiện chỉ số CEJ-BD được báo cáo trong 3 nghiên cứu, Stent-AC được báo cáo trong 1 nghiên cứu, Stent-BD được báo cáo trong 2 nghiên cứu; 3 nghiên cứu báo cáo chỉ số DD và 5 nghiên cứu báo cáo chỉ số DW.

Có 2 nghiên cứu [13-14] trong 6 nghiên cứu có quy trình phẫu thuật tái sinh thông thường báo cáo chỉ số CEJ-BD là một kết quả đầu ra, trong đó nghiên cứu của Ogihara S và cộng sự (2010) [13] so sánh hiệu quả của 2 nhóm sử dụng vật liệu ghép EMD + BG (1 nhóm sử dụng FDBA, 1 nhóm sử dụng DFDBA)

với nhóm sử dụng EMD đơn thuần, và nghiên cứu của Turkal H.A và cộng sự (2016) [15] so sánh hiệu quả của EMD + PRF so với sử dụng EMD đơn thuần. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy rằng việc kết hợp ghép xương sẽ đem lại hiệu quả cao hơn, còn việc sử dụng thêm PRF sẽ không làm tăng hiệu quả cải thiện chỉ số CEJ-BD đáng kể so với phương pháp tái sinh sử dụng EMD đơn thuần.

Trong hai nghiên cứu của Meyle J và cộng sự (2011) [16], Hoffmann T và cộng sự (2016) [17], chỉ số Stent-BD được sử dụng để đánh giá mức độ tái sinh xương sau điều trị bằng Emdogain. Kết quả tại 12 tháng cho thấy cả hai nhóm điều trị đều có sự giảm đáng kể chỉ số này, phản ánh sự phục hồi mô xương. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p > 0,05$), cho thấy việc kết hợp SBG với EMD không mang lại lợi ích vượt trội so với EMD đơn thuần trong việc cải thiện chỉ số Stent-BD.

Trong 3 nghiên cứu của Meyle J và cộng sự (2011) [16], Hoffmann T và cộng sự (2016) [17] và Turkal H.A và cộng sự (2016) [15], chỉ số độ sâu tổn thương (DD: AC-BD) và chiều rộng tổn thương (DW: AC-RS) được sử dụng để đánh giá hiệu quả tái sinh xương sau điều trị bằng Emdogain. Nhìn chung, kết quả từ cả 3 nghiên cứu cho thấy EMD có hiệu quả đáng kể trong cải thiện kích thước tổn thương xương, nhưng việc kết hợp SBG hoặc PRF không mang lại lợi ích bổ sung đáng kể trong việc cải thiện DD và DW so với EMD đơn thuần.

Kết quả phân tích gộp trên 2 nghiên cứu của Lee J.H và cộng sự (2020) [7] và nghiên cứu của Pal P và cộng sự (2022) [8] đánh giá hiệu quả cải thiện chiều cao tổn thương xương cho thấy việc kết hợp sử dụng EMD ở nhóm can thiệp so với việc chỉ sử dụng N/A + OFD + XLBM + BG ở nhóm chứng cho thấy hiệu quả rõ rệt sau thời gian theo dõi 12 tháng. Trong khi đó, kết quả phân tích gộp trên 2 nghiên cứu của De Leonardis D và cộng sự (2020) [9] và nghiên cứu của Cortellini P và cộng sự (2022) [10] đánh giá hiệu quả cải thiện chỉ số CEJ-BD cho thấy việc kết hợp sử dụng XLBM + EMD ở nhóm can thiệp so với việc chỉ sử dụng PPF + OFD ở nhóm chứng cho thấy có sự khác biệt về hiệu quả sau thời gian theo dõi 12 tháng ở các nghiên cứu.

Nhìn chung, EMD có tác dụng tái tạo xương đáng kể, nhưng việc bổ sung vật liệu ghép xương hay điều chỉnh kỹ thuật điều trị chỉ được báo cáo về độ hiệu quả rõ rệt trong một vài trường hợp. Một số yếu tố kỹ thuật, chẳng hạn như xử lý bề mặt chân răng bằng EDTA hay bảo tồn mô hạt, có thể có lợi thế nhất định, nhưng cần có thêm nghiên cứu dài hạn để xác định liệu những thay đổi này có cải thiện đáng kể hiệu quả điều trị bằng EMD hay không.

5. KẾT LUẬN

Kết quả tổng quan hệ thống cho thấy EMD có hiệu quả rõ rệt trong việc thúc đẩy quá trình hình thành xương trong điều trị phẫu thuật tái sinh mô nha chu, thông qua việc cải thiện đáng kể các chỉ số như CEJ-BD và mật độ xương trên X quang. Mặc dù một số nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi kết hợp EMD với vật liệu ghép xương hoặc yếu tố tăng trưởng, nhìn chung EMD vẫn là một lựa chọn sinh học hiệu quả và an toàn trong các can thiệp phẫu thuật tái sinh nha chu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Trịnh Đình Hải, Nguyễn Thị Hồng Minh, Trần Cao Bính. Điều tra sức khỏe răng miệng toàn quốc 2019. Nhà xuất bản Y học, 2019.
- [2] Pihlstrom B.L, Michalowicz B.S, Johnson N.W. Periodontal diseases. *Lancet*, 2005, 366 (9499): 1809-1820.
- [3] Bartold P.M, McCulloch C.A, Narayanan A.S, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol*, 2000, vol. 24: 253-269.
- [4] Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J. Clin. Periodontol*, 24 (9 Pt 2): 693-696.
- [5] Miron R. J et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J. Clin. Periodontol*, 43 (8): 668-683.
- [6] Sculean A, Alessandri R, Miron R et al. Enamel matrix proteins and periodontal wound healing and regeneration. *Clin. Adv. Periodontics*, 1 (2): 101-117.
- [7] Lee J.H, Kim D.H, Jeong S.N. Adjunctive use of enamel matrix derivatives to porcine-derived xenograft for the treatment of one-wall intrabony defects: Two-year longitudinal results of a randomized controlled clinical trial. *J. Periodontol*, 91 (7): 880-889.
- [8] Pal P, Bali A, Boyapati R, Show S, Tejaswi K, Khandelwal S. Regenerative potential of biphasic calcium phosphate and enamel matrix derivatives in the treatment of isolated interproximal intrabony defects: a randomized controlled trial. *J. Yeungnam Med. Sci.*, 39 (4): 322-331.
- [9] De Leonardis D, Paolantonio M. Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. *J. Periodontol*, 84 (4): 444-455.
- [10] Cortellini P, Cortellini S, Bonaccini D, Tonetti M.S. Modified minimally invasive surgical technique in human intrabony defects with or without regenerative materials-10-year follow-up of a randomized clinical trial: Tooth retention, periodontitis recurrence, and costs. *J. Clin. Periodontol*, 49 (6): 528-536.
- [11] Ogihara S, Tarnow D.P. Efficacy of forced eruption/enamel matrix derivative with freeze-dried bone allograft or with demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects: A randomized trial. *Quintessence Int. Berl. Ger.*, 1985, 46 (6): 481-490.
- [12] Fileto Mazzonetto A.L et al. Clinical, radiographic, and patient-centered outcomes after use of enamel matrix proteins for the treatment of intrabony defects in patients with aggressive periodontitis: A 12-month multicenter clinical trial. *J. Periodontol*, 92 (7): 995-1006.
- [13] Ogihara S, Tarnow D.P. Efficacy of enamel matrix derivative with freeze-dried bone allograft or demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects: a randomized trial. *J. Periodontol*, 85 (10): 1351-1360.
- [14] Agrali Ö.B, B Kuru.E et al. Evaluation of gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 level after treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivatives and autogenous bone graft: A randomized controlled clinical trial. *Niger. J. Clin. Pract.*, 19 (4): 535-543.
- [15] Turkal H.A, Demirel S et al. Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study. *J. Clin. Periodontol*, 43 (11): 955-964.
- [16] Meyle J et al. A multi-centre randomized controlled clinical trial on the treatment of intra-bony defects with enamel matrix derivatives/synthetic bone graft or enamel matrix derivatives alone: results after 12 months. *J. Clin. Periodontol*, 38 (7): 652-660.
- [17] Hoffmann T, Al-Machot E et al. Three-year results following regenerative periodontal surgery of advanced intrabony defects with enamel matrix derivative alone or combined with a synthetic bone graft. *Clin. Oral Investig*, 20 (2): 357-364.