

Hiệu quả lâm sàng của dẫn xuất protein khuôn men răng trong điều trị khiếm khuyết trong xương do viêm nha chu

Nguyễn Thị Thanh Ngọc¹, Nguyễn Thu Thủy¹, Phạm Anh Vũ Thụy^{2,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của dẫn xuất protein khuôn men răng (EMD) trong điều trị khiếm khuyết trong xương (KKTX) vùng răng sau hàm dưới do viêm nha chu.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, thiết kế nửa miệng, thực hiện trên 15 bệnh nhân với 30 răng sau hàm dưới có KKTX đối xứng hai bên được phân chia ngẫu nhiên vào hai nhóm: Phẫu thuật vạt kết hợp EMD (Nhóm PTV+EMD) và nhóm phẫu thuật vạt đơn thuần (PTV). Các chỉ số nha chu lâm sàng gồm: chỉ số mảng bám (PII), chỉ số nước (GI), độ sâu túi (PPD), mất bám dính lâm sàng (CAL) và độ tụt nước (GR) ghi nhận tại các thời điểm trước, sau 3 và 6 tháng điều trị.

Kết quả: Trong mỗi nhóm, các chỉ số PII, GI, PPD, CAL giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tại các thời điểm 3 và 6 tháng sau điều trị so với trước điều trị. Khi so sánh giữa hai nhóm, chỉ số PPD, CAL và GR ở nhóm PTV+EMD thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PTV ở cả hai thời điểm 3 tháng ($p < 0,001$) và 6 tháng ($p < 0,05$) sau điều trị.

Kết luận: EMD kết hợp với phẫu thuật vạt làm sạch có hiệu quả trong điều trị KKTX do viêm nha chu vì làm giảm độ sâu túi nha chu, mất bám dính lâm sàng và độ tụt nước.

Từ khoá: Khiếm khuyết trong xương, dẫn xuất protein khuôn men, tái tạo mô nha chu

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mục tiêu chính của điều trị viêm nha chu (VNC) không chỉ là kiểm soát sự tiến triển bệnh mà còn tái tạo lại các cấu trúc ban đầu và chức năng của mô nha chu, liên quan đến sự hình thành xê măng chân răng, xương ổ răng, cùng với sự bám dính giữa xương mới hình thành và xê măng¹.

Sử dụng vật liệu sinh học giúp phóng thích yếu tố tăng trưởng trong điều trị tái tạo mô nha chu (TTMNC) đã được chứng minh có hiệu quả và đang là hướng đi triển vọng trong tương lai. Trong số đó, dẫn xuất protein khuôn men răng (EMD) được giới thiệu lần đầu tiên năm 1997 trích ly từ nụ răng heo đang phát triển và đã được chứng minh mô học trên động vật và trên người về khả năng TTMNC².

Với một số cơ chế tác động nổi bật như ảnh hưởng lên sự tăng sinh, bám dính, lan rộng và hóa ứng động tế bào, quá trình sinh xương và điều hòa tái cấu trúc xương, thúc đẩy quá trình lành thương mô... EMD đã được sử dụng như một vật liệu hoạt tính sinh học trong điều trị các sang thương nha chu như sang thương vùng kẽ, khiếm khuyết trong xương, tụt nước³. Tuy nhiên, kết quả những nghiên cứu đánh giá hiệu quả của EMD trong điều trị tái tạo các thiếu hụt gây ra do bệnh nha chu còn chưa đồng nhất⁴⁻⁶. Trong số đó, các khiếm khuyết trong xương

ổ (KKTX), hậu quả của sự tiêu xương theo chiều dọc, thường liên quan đến túi nha chu sâu tồn tại sau khi điều trị không phẫu thuật, là một trong những sang thương thường gặp nhất và luôn đặt ra nhiều thách thức cho các bác sĩ lâm sàng vì mức độ khó khăn tỉ lệ với tăng mất xương theo chiều đứng, chiều ngang và số lượng thành xương.

Nhằm làm rõ hơn hiệu quả lâm sàng của EMD trong điều trị KKTX ở răng sau hàm dưới, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu so sánh các chỉ số nha chu lâm sàng sau phẫu thuật lật vạt làm sạch 6 tháng ở hai nhóm kết hợp và không kết hợp EMD.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu gồm 30 răng sau hàm dưới của 15 bệnh nhân đến khám và điều trị viêm nha chu (VNC) tại Khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Bệnh nhân bốc thăm và các răng nghiên cứu được phân chia vào 2 nhóm ngẫu nhiên: Phẫu thuật lật vạt làm sạch (PTV) kết hợp EMD (nhóm PTV+EMD) và không kết hợp EMD (nhóm PTV). Nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 432/ĐHYD-HĐĐĐ ngày

¹Khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Ngành Răng Hàm Mặt, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Phạm Anh Vũ Thụy, Ngành Răng Hàm Mặt, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP.Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: pavthuy@medvnu.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 17-02-2021
- Ngày chấp nhận: 23-4-2021
- Ngày đăng: 04-5-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i2.462



Bản quyền

© ĐHQG TP.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Ngọc N T T, Thủy N T, Thụy P A V. **Hiệu quả lâm sàng của dẫn xuất protein khuôn men răng trong điều trị khiếm khuyết trong xương do viêm nha chu.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):155-161.

30/08/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân được chẩn đoán VNC mạn đã điều trị không phẫu thuật và đồng ý tham gia nghiên cứu. Có ít nhất hai vị trí tiêu xương vách răng theo chiều dọc trên phim X quang với độ sâu túi nha chu (PPD) $\geq 5\text{mm}$ trên lâm sàng đối xứng hai bên ở vùng răng sau hàm dưới. Răng nghiên cứu còn tủy sống, không có bệnh lý tủy và vùng quanh chóp, không có sang thương vùng chèn hoặc ngoại tiêu chân răng, không mang phục hình.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có bệnh toàn thân (tăng huyết áp, đái tháo đường...) không kiểm soát. Bệnh nhân đang có thai hoặc cho con bú, hay hút thuốc lá hay đã hoặc đang sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng hay dị ứng với EMD. Các KKTX có 1 vách hay răng có độ lung lay ≥ 2 theo Miller⁷.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, thiết kế nửa miệng.

Vật liệu, phương tiện nghiên cứu

Cây đo túi nha chu UNC15, bộ dụng cụ phẫu thuật nha chu, dung dịch EDTA 24%: PrefGel[®] (Straumann, Thụy Sĩ), chế phẩm sinh học EMD: Emdogain[®] (Straumann, Thụy Sĩ) (Hình 1), dung dịch nước muối sinh lý 0,9%, dung dịch bơm rửa Betadine 1%.



Hình 1: Chế phẩm sinh học EMD: Emdogain[®] (Straumann, Thụy Sĩ), dung dịch EDTA 24%: PrefGel[®] (Straumann, Thụy Sĩ) sử dụng trong nghiên cứu.

Phương pháp đánh giá

Đánh giá các chỉ số nha chu lâm sàng tại các thời điểm trước phẫu thuật (T0), 3 tháng (T3) và 6 tháng (T6) sau phẫu thuật ở mỗi nhóm.

- Chỉ số mảng bám (PII) và chỉ số nướu (GI) được đánh giá theo thang điểm của Löe và Silness (1964)⁸.
- Độ sâu túi nha chu (PPD), mất bám dính lâm sàng (CAL) và độ tụt nướu (GR): Sử dụng cây đo túi nha chu UNC15 với vạch từng mm và khóa cần, đặt cây đo túi dọc theo rãnh đã tạo trên khóa cần vùng cần nghiên cứu (Hình 2), đo khoảng cách (mm) từ:

- Bờ viền nướu đến đáy túi nha chu (PPD)
- Đường nối men-xê măng đến đáy túi nha chu (CAL)
- Bờ nướu viền đến đường nối men-xê măng (GR)



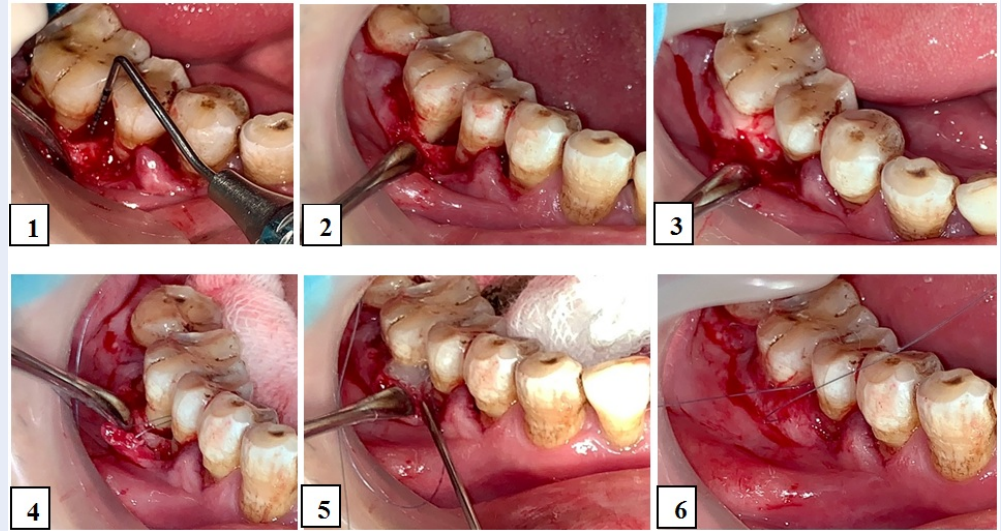
Hình 2: Cách đo các chỉ số PPD, CAL, GR sử dụng khóa cần tham chiếu trên lâm sàng.

Quy trình phẫu thuật (Hình 3)

- Sát trùng. Gây tê tại chỗ
- Lật vạt toàn bộ bảo tồn gai nướu, bộc lộ sang thương.
- Loại bỏ mô hạt viêm, biểu mô túi nha chu, mảng bám, cao răng, xử lý mặt chân răng. Bơm rửa bằng dung dịch Betadine 1%, sau đó bơm rửa lại bằng dung dịch nước muối sinh lý.
- Xử lý bề mặt răng liên hệ sang thương bằng EDTA 24% trong 2 phút⁹, bơm rửa làm sạch lại bằng dung dịch nước muối sinh lý.
- Đối với nhóm PTV+EMD: Thẩm khô nhẹ bề mặt răng, luồn chỉ khâu, bơm EMD vào sang thương đến ngáp mào xương ổ theo hướng dẫn của nhà sản xuất, thắt nút chỉ và khâu đóng.
- Hậu phẫu: Thuốc kháng sinh và giảm đau 5 ngày, hướng dẫn vệ sinh răng miệng, tái khám, cắt chỉ sau 2 tuần.

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng phép kiểm ANOVA để phân tích sự thay đổi các chỉ số nha chu trong mỗi nhóm và phép kiểm t cho hai mẫu độc lập để so sánh các chỉ số giữa hai nhóm.



Hình 3: Quy trình phẫu thuật vật kết hợp bơm EMD. Tạo vạt, bộc lộ sang thương (1); xử lý sạch mặt chân răng (2); đặt EDTA 24% trong 2 phút (3); rửa sạch, luồn chỉ khâu (4); bơm EMD ngập sang thương (5); thắt chỉ, khâu đóng (6).

KẾT QUẢ

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với thiết kế nửa miệng thực hiện trên 15 bệnh nhân (6 nữ và 9 nam) có độ tuổi trung bình là 46,6 (từ 36 đến 58). Tổng số 15 cặp răng được nghiên cứu gồm 4 cặp răng cối nhỏ và 11 cặp răng cối lớn đối xứng hai bên hàm dưới. Tất cả các răng đều có sang thương KKTX vùng kẽ răng mặt ngoài.

Các chỉ số nha chu lâm sàng ghi nhận tại thời điểm trước điều trị (T0) ở cả hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa.

Sự thay đổi các chỉ số PII và GI (Bảng 1)

Trong mỗi nhóm, chỉ số PII và GI trung bình giảm có ý nghĩa thống kê ở cả hai thời điểm T3 và T6 so với T0.

Chỉ số PII và GI trung bình khác biệt không ý nghĩa giữa hai nhóm ở tất cả thời điểm trước và sau phẫu thuật.

Sự thay đổi các chỉ số PPD, CAL và GR

Chỉ số PPD (Hình 4)

Nghiên cứu ghi nhận trên tổng cộng 30 răng với độ sâu túi từ 6 đến 8 mm tại thời điểm T0.

Ở nhóm PTV + EMD, PPD giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) từ $7,07 \pm 0,79$ mm tại thời điểm T0 xuống $4,13 \pm 0,64$ mm tại T3 và $2,93 \pm 0,59$ mm tại T6. Tương tự, ở nhóm PTV, PPD giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) tại cả hai thời điểm sau điều

trị (T3: $5,33 \pm 0,6$ mm; T6: $4,6 \pm 0,51$ mm) so với T0 ($7,13 \pm 0,79$ mm).

Giữa hai nhóm, tại các thời điểm T3 và T6, PPD nhóm PTV+EMD thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm PTV.

Chỉ số CAL (Hình 4)

Tương tự PPD, chỉ số CAL ở cả hai nhóm giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) sau điều trị. Trong đó, nhóm PTV + EMD giảm CAL đáng kể ($p < 0,001$) với $4,53 \pm 0,83$ mm tại T3 và $3,4 \pm 1$ mm tại T6 từ mức ban đầu là $7,4 \pm 0,91$ mm tại T0; thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm PTV (T0: $7,33 \pm 0,72$ mm; T3: $6,2 \pm 0,77$ mm; T6: $5,73 \pm 0,62$ mm).

Ở nhóm PTV, chỉ số CAL tại T6 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T3.

Chỉ số GR (Hình 4)

Ở nhóm PTV, giá trị GR là $0,29 \pm 0,62$ mm tại T0, tăng lên $0,87 \pm 0,64$ mm tại T3 và $1,13 \pm 0,71$ mm tại T6. Trong khi chỉ số GR ở nhóm PTV+EMD có tăng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (T0: $0,33 \pm 0,62$ mm; T3: $0,4 \pm 0,63$ mm; T6: $0,47 \pm 0,74$ mm).

THẢO LUẬN

Nghiên cứu với thiết kế nửa miệng thực hiện trên 15 cặp răng sau đối xứng hai bên hàm dưới với các chỉ số nha chu lâm sàng đánh giá trước điều trị khác biệt không đáng kể giữa hai nhóm. Cả hai nhóm răng

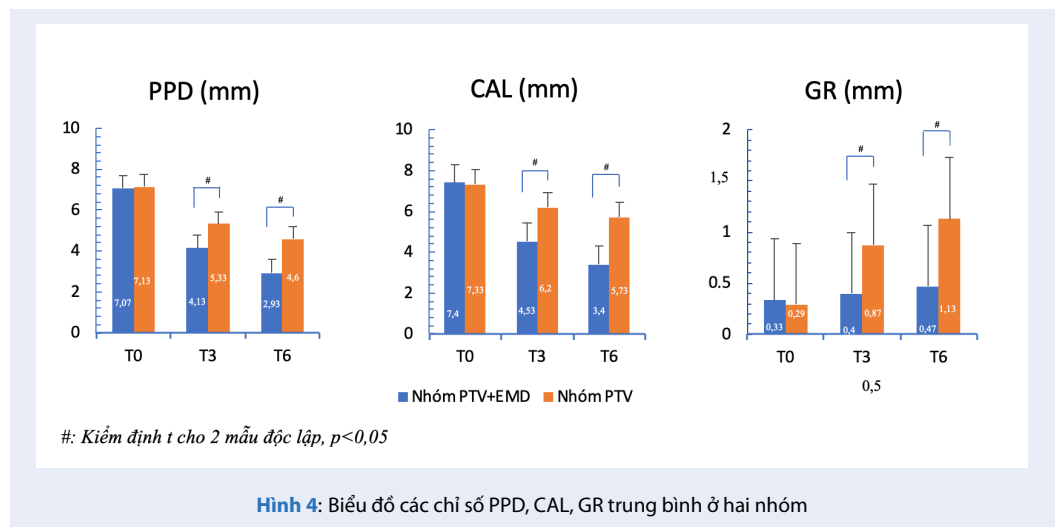
Bảng 1: Chỉ số PII và GI ở hai nhóm

	PII			GI		
	PTV + EMD	PTV	p#	PTV + EMD	PTV	p#
T0	0,87±0,35	0,87±0,35	1	1,13±0,52	1,2±0,56	0,73
T3	0,6±0,51	0,53±0,51	0,72	0,6±0,63	0,67±0,62	0,77
T6	0,27±0,46	0,4±0,51	0,46	0,2±0,41	0,2±0,41	1
p*	0,003	0,025		<0,001	<0,001	

Số liệu trình bày: TB± DLC

*: Kiểm định ANOVA

#: Kiểm định t cho 2 mẫu độc lập



Hình 4: Biểu đồ các chỉ số PPD, CAL, GR trung bình ở hai nhóm

được điều trị bởi cùng một phẫu thuật viên với cùng một quy trình PTV và đều được xử lý bề mặt răng bằng EDTA 24%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số mảng bám (PII) và mức độ viêm nướu (GI) ở cả hai nhóm sau điều trị, tuy nhiên không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Điều này chứng tỏ vai trò quan trọng của việc hướng dẫn vệ sinh răng miệng để tăng cường khả năng tự kiểm soát mảng bám của bệnh nhân tại nhà, là yếu tố chìa khóa tạo nên thành công trong điều trị viêm nha chu.

Các chỉ số PPD và CAL ở nhóm PTV+EMD giảm đáng kể sau điều trị. Tại thời điểm T3, PPD trung bình giảm còn gần một nửa giá trị ban đầu; giá trị này chỉ còn 2,93±0,59 (mm) tại thời điểm T6 và chỉ có 3/15 răng có độ sâu túi >3mm. Mức CAL cũng giảm có ý nghĩa thống kê. CAL trung bình ghi nhận được tại T6 là 3,4±1 (mm), thấp hơn một nửa giá trị ban đầu (T0: 7,4±0,91mm). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu của Triikka (2019)⁶, Seshima (2017)⁵, Bhutda (2013)⁹. Tuy nhiên, so với nghiên cứu của Seshima (2017)⁵, trong nghiên cứu này mức độ tụt nướu

cao hơn dù không có sự chênh lệch đáng kể giá trị GR trước và sau điều trị, có 5/15 răng nhóm PTV+EMD có tụt nướu sau điều trị với GR cao nhất là 2mm ở T6 (1 răng). Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do cỡ mẫu và thời gian theo dõi sau điều trị khác nhau. Sự giảm có ý nghĩa thống kê các giá trị PPD và CAL cũng được ghi nhận ở nhóm PTV ở các thời điểm sau phẫu thuật so với ban đầu. Điều này chứng tỏ hiệu quả của làm sạch mô hạt viêm, biểu mô túi nha chu và bề mặt chân răng bằng PTV trong điều trị các KKTX với túi nha chu sâu tồn tại sau điều trị không phẫu thuật. Khác với nhóm PTV+EMD, GR trung bình ở nhóm PTV tăng đáng kể sau điều trị. 11/15 răng nhóm PTV có tụt nướu sau điều trị với GR cao nhất là 3mm ở 1 răng, 4/11 răng còn lại tụt nướu 2mm ở thời điểm T6. Như vậy ở nhóm PTV, độ sâu túi được cải thiện một phần nhờ tụt nướu, như một cách đáp ứng của mô nha chu để giới hạn bệnh lý tại chỗ. Đây cũng là nguyên nhân khiến CAL không giảm tương xứng với mức giảm PPD. Cho đến nay, tụt nướu vẫn là một trong những tác dụng phụ không mong muốn nhất, gây nhiều khó chịu cho bệnh nhân và đặt ra thách thức

cho các nhà lâm sàng sau điều trị viêm nha chu¹⁰. Từ mức chênh lệch không đáng kể ở thời điểm ban đầu, các giá trị PPD, CAL và GR giữa hai nhóm đã có sự khác biệt rõ rệt sau điều trị. Tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Seshima (2017)⁵, Ağralı (2016)¹¹, Mitani (2015)¹², cả 3 chỉ số trong nghiên cứu này đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm PTV+EMD so với nhóm PTV. Như vậy, có thể thấy rằng EMD có góp phần hỗ trợ lành thương cũng như làm giảm độ sâu túi nha chu, giảm mất bám dính lâm sàng khi được kết hợp vào PTV điều trị KKTX. Trong đó, một kết quả rất đáng chú ý là EMD giúp giảm đáng kể mức độ tụt nướu sau điều trị khi so sánh với nhóm chứng PTV đơn thuần. PPD được cải thiện nhờ tăng mức bám dính lâm sàng nhiều hơn. Điều này góp phần đem lại thành công cho điều trị, giảm được các ảnh hưởng do tụt nướu sau điều trị như nhạy cảm/ê buốt răng, mòn/sâu cổ răng, dễ tích tụ mảng bám và kém thẩm mỹ¹³. Tác dụng này của EMD có thể được lí giải thông qua cơ chế hoạt động của amelogenin, một phân tử kết dính tế bào có trong EMD, có tác dụng thúc đẩy sự bám dính và lan rộng tế bào. Một số nghiên cứu in vitro^{2,3,14} đã chứng minh EMD có ảnh hưởng tích cực hơn trên các tế bào có nguồn gốc trung mô, thúc đẩy sự tăng sinh nguyên bào sợi dây chằng nha chu hơn là nguyên bào sợi nướu và tế bào biểu mô. Điều này giúp hỗ trợ xây dựng bám dính mô liên kết vững chắc hơn và kim hãm sự tăng sinh nhanh chóng của tế bào biểu mô trong kiểu lành thương biểu mô bám dính kéo dài thường thấy sau điều trị viêm nha chu. Trong tương lai, cần có những nghiên cứu sử dụng hỗ trợ các kỹ thuật cận lâm sàng để đánh giá đầy đủ hơn hiệu quả tái tạo mô nha chu của EMD trên mô mềm cũng như mô xương.

KẾT LUẬN

Trong phạm vi nghiên cứu này, bước đầu xác định hiệu quả lâm sàng của EMD trong điều trị sang thương KKTX do viêm nha chu ở vùng răng sau hàm dưới qua việc làm giảm độ sâu túi nha chu, mất bám dính lâm sàng và độ tụt nướu so với nhóm chứng.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

VNC: Viêm nha chu
EMD: Dẫn xuất protein khuôn men răng
KKTX: Khiếm khuyết trong xương
PTV: Phẫu thuật vật làm sạch
PI: Chỉ số mảng bám
GI: Chỉ số nướu
PPD: Độ sâu túi nha chu
CAL: Mất bám dính lâm sàng
GR: Độ tụt nướu

T0: Thời điểm trước phẫu thuật
T3: Thời điểm sau phẫu thuật 3 tháng
T6: Thời điểm sau phẫu thuật 6 tháng

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm nghiên cứu cam kết không mâu thuẫn quyền lợi và nghĩa vụ của các thành viên trong nhóm tác giả.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Nguyễn Thị Thanh Ngọc, thu thập số liệu nghiên cứu và viết bản thảo của bài báo. Nguyễn Thu Thủy, tham gia lấy số liệu và đóng góp vào bản thảo của bài báo. Phạm Anh Vũ Thủy, lên ý tưởng, thiết kế nghiên cứu, tham gia lấy số liệu và sửa chữa bản thảo bài báo sau cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hom-Lay W, et al. Periodontal regeneration. *Journal of periodontology*. 2005;76(9):1601. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.9.1601>.
2. Lars H. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9):658–668. PMID: 9310870. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00247.x>.
3. Richard JM, Anton S, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(8):668–683. PMID: 26987551. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12546>.
4. Renato P, Giocanni L, et al. Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: 12-month clinical results. *Histologic and radiographic evaluation. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2000;20(6).
5. Fumi S, Hideto A, et al. Periodontal regenerative therapy with enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: a prospective 2-year study. *BMC research notes*. 2017;10(1):1–5. PMID: 28683765. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2572-2>.
6. Dimitra T, Spyridon V. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in the management of generalized aggressive periodontitis: A case report with 11-year follow-up and literature review. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2019;9(1):13. PMID: 30923688. Available from: https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_119_18.
7. Laster L, Laudenbach KW, Stoller NH. An evaluation of clinical tooth mobility measurements. *Journal of periodontology*. 1975;46(10):603–607. PMID: 1058939. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.1975.46.10.603>.
8. Harald L. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*. 1967;38(6):610–616. Available from: https://doi.org/10.1902/jop.1967.38.6_part2.610.
9. Girish B, Vikas D. Five years clinical results following treatment of human intra-bony defects with an enamel matrix derivative: a randomized controlled trial. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013;71(3-4):764–770. PMID: 23078573. Available from: <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.728245>.
10. Suzy JA, Zanco FL, Alberto C. Gingival recession: its causes and types, and the importance of orthodontic treatment. *Dental press journal of orthodontics*. 2016;21(3):18–29. PMID: 27409650. Available from: <https://doi.org/10.1590/2177-6709.21.3.018-029.oin>.

11. Ağralı ÖB, Kuru BE, Yarat AYŞEN, Kuru LEYLA. 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. *Nigerian journal of clinical practice*. 2016;19(4):535–543. PMID: 27251974. Available from: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.183306>.
12. Mitani A, Takasu H, Horibe T, Furuta H, Nagasaka T, Aino M, Fukuda M, Fujimura T, Mogi M, Noguchi T. Five-year clinical results for treatment of intrabony defects with EMD, guided tissue regeneration and open-flap debridement: a case series. *Journal of periodontal research*. 2015;50(1):123–130. PMID: 24815103. Available from: <https://doi.org/10.1111/jre.12188>.
13. Jean-Claude I, Adrian K. Treatment of gingival recession: when and how? *International dental journal*. 2020; PMID: 32974929. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijdj.12617>.
14. Stina G, Christer A, Dagny L, Lars H, Martha S. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(9):685–692. PMID: 9310873. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00250.x>.