

Periodontal Kemik İçi Defektlerin Tedavisinde Mine Matriks Proteini ve Otojen Kemik Grefti Kombinasyonu Kullanımı

Ömer Birkan Ağralı, Bahar Kuru, Leyla Kuru

Marmara Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ömer Birkan Ağralı,
Marmara Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, Güzelbahçe Büyükciftlik Sok. No: 6 34365 Nişantaşı, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: o_birkan@yahoo.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 2 Ocak 2013 / January 2, 2013

ÖZET

Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde mine matriks proteini ve otojen kemik grefti kombinasyonu kullanımı

Amaç: Mine matriks türevleri (MMT), embriyonik döneme ait amelogenin proteinlerini içeren asidik ekstretenin saflaştırılmış şeklidir ve sement, periodontal ligament ve alveol kemiği oluşumu üzerine stimüle edici etkisi bulunmaktadır. Otojen kemik grefti (OKG), bireyin kendisinden elde edilen canlı osteoblast ve osteoprogenitör hücreler içermesi sebebiyle altın standart kabul edilen tek kemik greftidir. Bu olguda, kronik periodontitis tanısı konmuş ve başlangıç periodontal tedavisi tamamlanmış sistemik olarak sağlıklı 43 yaşındaki erkek hastada iki periodontal defektin tedavisi sunulmaktadır.

Yöntemler: Sondalama derinliği 11 mm ve 8 mm olan iki adet kemik içi periodontal defekte MMT ve OKG kombinasyonu uygulandı. Periodontal flep operasyonundan önce ve 8 ay sonra tüm ağız plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama, defekt bölgelerinde sondalama derinliği, rölatif ataşman seviyesi, rölatif dişeti kenarı seviyesi ölçüldü ve standart radyografiler üzerinde kemik içi defekt doluluk yüzdesi hesaplandı.

Bulgular: Sekizinci ayın sonunda ortalama plak indeksi, gingival indeks ve sondalamada kanama değerlerinde sırasıyla 0.18 ± 0.13 , 0.05 ± 0.03 ve %3.78 azalmaya, 1 ve 2 nolu defektlerde sondalama derinliği değerlerinde sırasıyla 8 mm ve 5 mm azalmaya ek olarak sırasıyla 5 mm ve 3 mm ataşman kazancı elde edilerek klinik iyileşmenin sağlandığı gözlemlendi. Standart radyografilerin değerlendirilmesi sonucunda defekt doluluğu 1 ve 2 nolu defektler için sırasıyla %89 ve %53 olarak hesaplandı.

Sonuç: Bu olgu sunumunun 8. ayda elde edilen klinik ve radyografik sonuçları, kronik periodontitisli hastadaki derin kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde MMT+OKG kombine kullanımının herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin olumlu düzeyde iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: Mine matriks türevleri, otojen kemik grefti, periodontal flep operasyonu

ABSTRACT

Use of enamel matrix derivatives and autogenous bone graft combination in the treatment of periodontal intrabony defects

Objective: Enamel matrix derivatives (EMD) are the purified form of the acidic extract related to embryonic period that contain amelogenin type proteins and have stimulation effect on cementum, periodontal ligament and bone formation. Autogenous bone graft (ABG) is the only bone graft that is originated intra- or extra-orally from patients and accepted as the gold standard since it contains osteoblasts and osteoprogenitor cells. In this case report, the treatment of two periodontal defects of a 43 year-old systemically healthy male patient with chronic periodontitis was presented.

Methods: The defects had probing depths of 11 mm and 8 mm and were treated by the use of EMD combined with ABG. Before and 8 months after the periodontal flap surgery, full mouth plaque index, gingival index, bleeding on probing, on defects sites; probing depth, relative attachment level, gingival recession were measured and intrabony defect fill percentage was calculated on the standardized radiographs.

Results: At the end of 8 months, parallel with clinical healing, changes in plaque index, gingival index and bleeding on probing were 0.18 ± 0.13 , 0.05 ± 0.03 and 3.78% respectively. Probing depth reductions of defect #1 and #2 were 8 mm and 5 mm, attachment gains were 5 mm and 3 mm, respectively. Percentage of bone fill in #1 and #2 intrabony defects were calculated as 89% and 53%, respectively.

Conclusions: Clinical and radiographical findings of this report suggest that treatment of deep intrabony periodontal defects in chronic periodontitis patient by the use of EMD and ABG combination provides favourable clinical healing without any complication.

Key words: Enamel matrix derivatives, autogenous bone graft, periodontal flap surgery

GİRİŞ

Günümüzde hastalık sonucu yıkıma uğramış diş destek dokularının hastalıktan önceki sağlıklı yapısına benzer şekil-

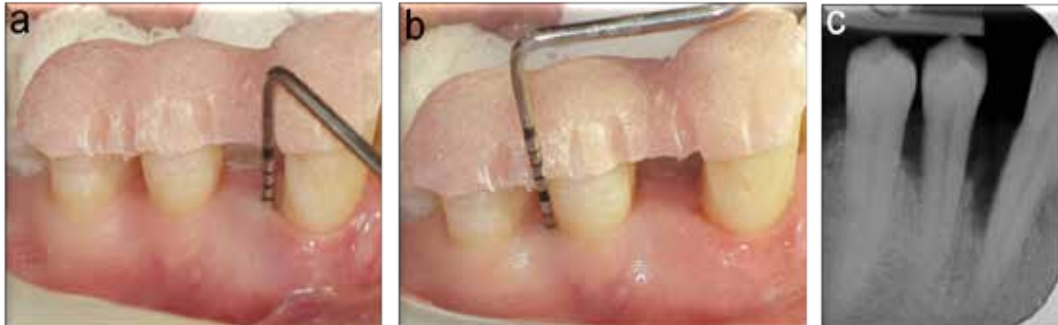
de rekonstrüksiyonu ve rejenerasyonu, periodontal tedavinin temel amaçlarından biridir (1). Periodontal rejenerasyon, yara iyileşmesi sırasında doğru hücrelerin repopülasyonu ve organizasyonu yoluyla yeni sement, periodontal

ligament ve alveol kemiğini içeren sağlıklı bir periodonsiyumun yapılandırılması ve oluşan yeni dokular arasındaki yapısal ve fonksiyonel uyumun yeniden kazandırılmasıdır (2). Bu hedefe ulaşabilmek amacıyla son dönemlerde klasik periodontal cerrahi tedavi yöntemlerine ek olarak biyolojik mediyatörlerin kullanıldığı tedavi yaklaşımları ön plana çıkmıştır (3,4). Bu biyolojik mediyatörler, periodontal yara bölgesinde repopüle olan hücrelerin aktivitesi üzerine seçici etki göstererek, bu hücrelerin farklılaşmasını, çoğalmasını, adezyonunu, çevre yapı ve moleküllerle olan iletişimini ve hücreler arası matris sentezini düzenler (5). Bu mediyatörlerden biri olan mine matris türevleri (MMT), domuz embriyosuna ait gelişmekte olan diş tomurcuklarından elde edilen, amelogenin ve non-amelogenin türevi proteinleri içeren asidik ekstrenin saflaştırılmış şeklidir ve dişin embriyolojik gelişim sürecinde gerçekleşen olayların periodontal yara iyileşmesi sırasında taklit edilmesini sağlamak amacıyla uygulanır (6).

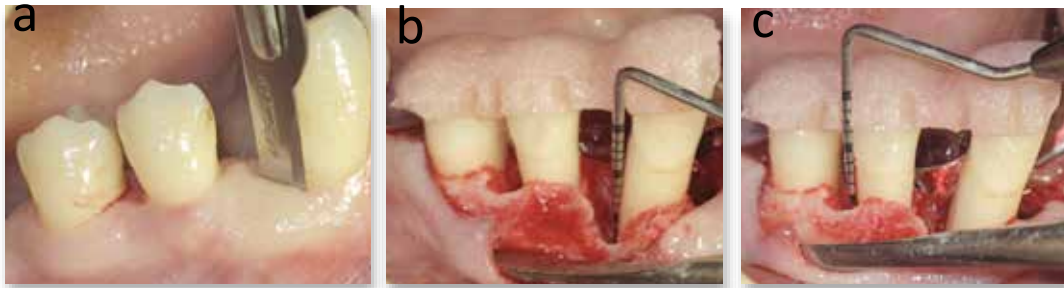
OLGU SUNUMU

Bu olguda, Marmara Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran kronik periodon-

titis tanısı konmuş ve başlangıç periodontal tedavisi tamamlanmış sistemik olarak sağlıklı 43 yaşındaki erkek hastada sondalama derinliği sırasıyla 11 mm ve 8 mm, kemik içi komponenti 8 mm ve 4 mm olan 43 ve 44 nolu dişlere ait iki adet periodontal defektin MMT ve otojen kemik grefti (OKG) kombinasyonu ile tedavisi sunulmaktadır. Başlangıç periodontal tedaviden sonra hastanın alt çenesinden aljinat ile ölçü alındı, alçı model oluşturuldu ve akrilik stent hazırlandı. Operasyondan önce standart periapikal radyografi alındı (Şekil 1a), ağız içi fotoğraflar çekildi ve klinik ölçümler yapılarak özel formlara kaydedildi, (Şekil 1b, c). Lokal infiltratif anestezi altında 15 nolu bistüri yardımıyla sulkular ensizyon yapılmasını takiben vestibül ve lingualde mukoperiostal flep kaldırıldı (Şekil 2a, b, c). Gracey küretler kullanılarak iltihabi granülasyon dokuları uzaklaştırıldı ve kök yüzeyleri düzleştirildi. Operasyon bölgesi serumla yıkandı, dişlerin kök yüzeyleri kurulandıktan sonra smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla %24'lük etilendiamin tetraasetik asit içeren (Prefgel™, Straumann Company, İsviçre) 2 dakika süre ile uygulandı (Şekil 3a) ve operasyon bölgesi serumla tekrar yıkandı (Şekil 3b). Kemik içi defektler iyice kurutularak MMT içeren biyomateryal (Emdogain®, Straumann Company, İsviçre), bölgenin tükü-



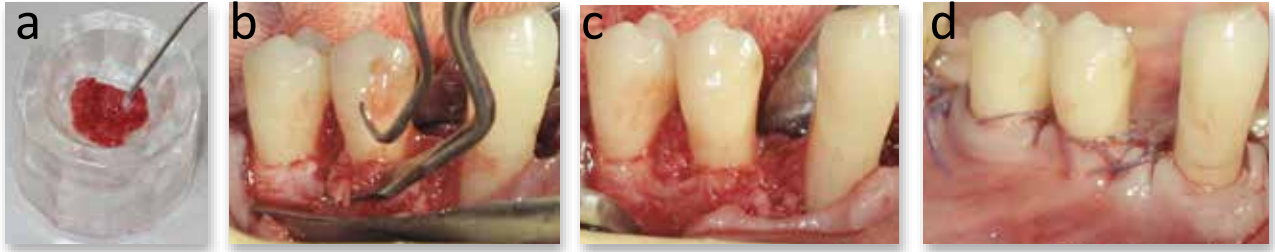
Şekil 1: (a) (b) Operasyon öncesinde defekt bölgelerinin klinik ve (c) radyografik görüntüsü.



Şekil 2: Operasyon sırasında (a) sulkuler ensizyon, ve (b, c) degranülasyon sonrası kemik içi defektler.



Şekil 3: (a) Kök yüzeylerine EDTA uygulanması, (b) serum fizyolojik ile yıkanması ve (c) defekt bölgelerine MMT uygulaması.



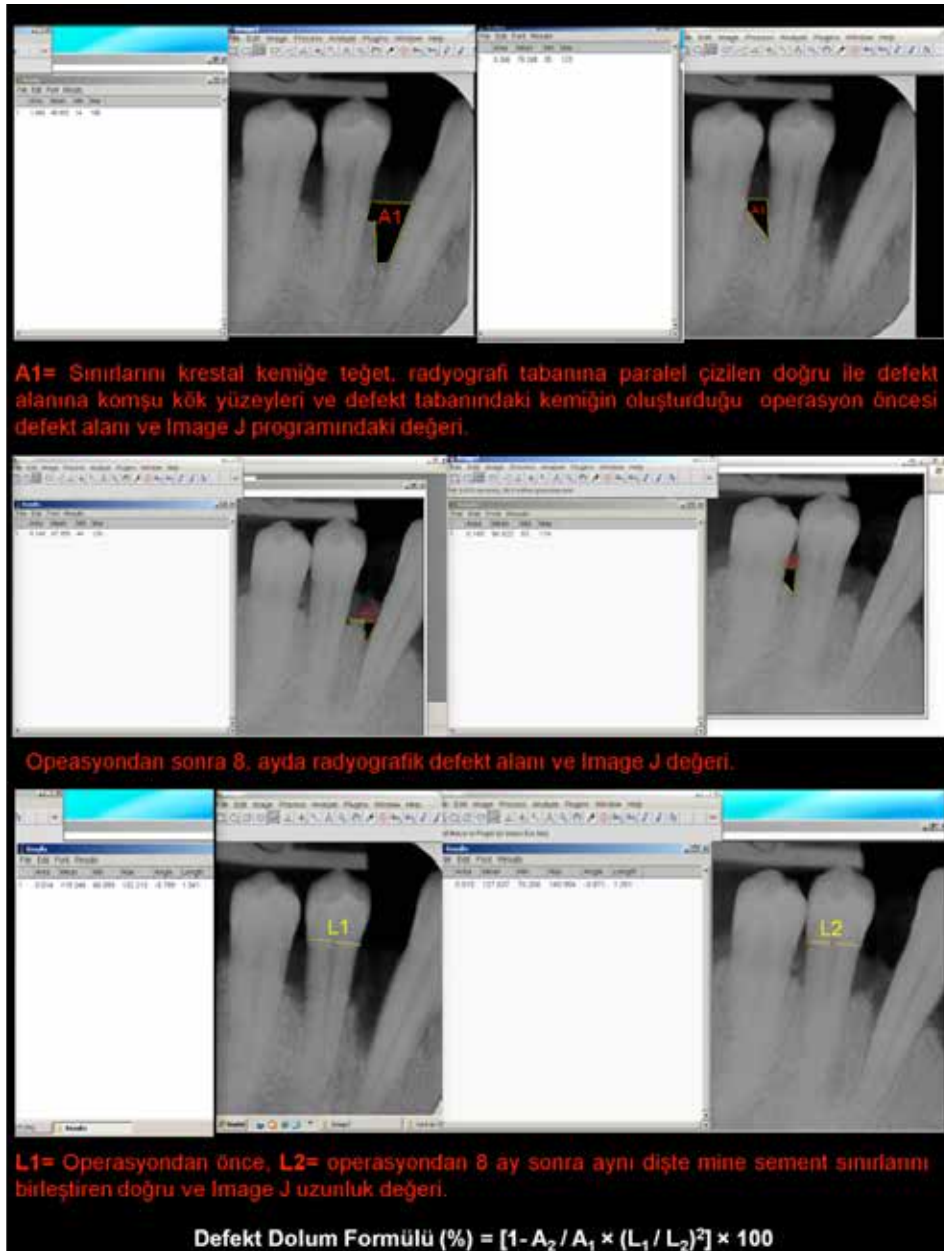
Şekil 4: (a) Elde edilen OKG'nin MMT ile karıştırılması, (b) bu kombinasyonun yerleştirilmesi, (c) MMT ve OKG ile defekt bölgelerinin doldurulması ve (d) bölgenin 5/0 poliglukolik asit kopolimeri süturla kapatılması.



Şekil 5: (a) Operasyondan 2 hafta sonra klinik iyileşme, (b, c) operasyondan 8 ay sonra defekt bölgelerinin klinik ve (d) radyografik görüntüsü.

rük ve/veya kanla kontaminasyonu engellenerek kök yüzeylerine uygulandı (Şekil 3c). Takiben aynı operasyon bölgesinde defekte komşu alveol kemiği yüzeylerinden kemik kesikleri yardımıyla elde edilen OKG, MMT içeren biyomateryal ile karıştırılarak defektlerin içine yerleştirildi (Şekil 4a, b) ve bu karışımın üstüne tekrar MMT uygulandıktan sonra (Şekil 4c) yara kenarları 5/0 travmatik poliglukolik asit kopolimeri absorb edilebilir sütur kullanılarak basit kesikli dikişlerle primer kapatıldı (Şekil 4d). Operasyon sonrası, hastaya amoksisilin+klavulanik asit (Augmentin BID 1000 mg, 2x1), naproksen sodyum (Apranax Fort 550 mg, 2x1) 7 gün süreyle verildi. Ayrıca %0.2'lik klorheksidin glukonat (Klorhex gargara, 2x1) içeren ağız gargarası 4 hafta

süre ile verildi. Hastanın cerrahi sonrasında operasyon bölgesi dışındaki alanlarda rutin ağız bakımı işlemlerine devam etmesine, ancak operasyon bölgesinde en az 4 hafta süreyle diş fırçası, diş ipi veya arayüz fırçası kullanmamasına dikkat çekildi. Operasyondan 1 hafta sonra hasta kontrole çağrılarak, operasyon bölgesinde dişeti kenarından uzak durularak profesyonel diş yüzeyi temizliği yapıldı. Operasyondan 2 hafta sonra dikişler alındı (Şekil 5a). Profesyonel diş yüzeyi temizliği 8. haftanın sonuna dek haftada bir, 12. haftaya kadar 2 haftada bir, 8 aylık takip süresi sonuna kadar da ayda bir olmak üzere uygulandı. Operasyondan önce ve 8 ay sonra tüm ağız plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama, defekt bölgelerinde sonda-



Şekil 6: Image J programı kullanılarak yapılan radyografik kemik dolumu analizi.

lama derinliği, rölatif ataşman seviyesi, rölatif dişeti kenarı seviyesi ölçüldü ve standart periapikal radyografi alındı (Şekil 5b, c, d). Radyografik değerlendirme, dijital kamera yardımıyla dijitalize edilen fotoğrafların yarı otomatik bir görüntü analiz programına (Image J 1.43u, Wayne Rasband, National Institute of Health, ABD) aktarılmasıyla yapıldı. Standart radyografiler üzerinde kemik dolum yüzdesi formülize edilerek hesaplandı (Şekil 6).

Sekizinci ayın sonunda ortalama plak indeksi, gingival

indeks ve sondalamada kanama değerlerindeki azalma sırasıyla 0.18 ± 0.13 , 0.05 ± 0.03 , %3.78 olarak ölçüldü. 1 ve 2 nolu defektlerde sondalama derinliği değerlerinde sırasıyla 8 mm ve 5 mm azalma, rölatif dişeti kenarı seviyesi değerlerinde 3 mm ve 2 mm artışa ek olarak sırasıyla 5 mm ve 3 mm ataşman kazancı elde edilerek klinik iyileşmenin sağlandığı gözlemlendi. Standart radyografilerin değerlendirilmesi sonucunda defekt dolumu %71 olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Periodontal rejeneratif tedavinin klinik ölçümlere etkisi

| | Operasyondan önce | | Operasyondan 8 ay sonra | | Değişim | |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------------------------|----------|-----------|----------|
| Plak İndeks | 0.59±0.50 | | 0.41±0.37 | | 0.18±0.13 | |
| Gingival İndeks | 0.27±0.24 | | 0.23±0.22 | | 0.05±0.03 | |
| Sondalamada Kanama (%) | 30.30 | | 26.51 | | 3.78 | |
| Sondalama Derinliği (mm) | Defekt 1 | Defekt 2 | Defekt 1 | Defekt 2 | Defekt 1 | Defekt 2 |
| | 11.00 | 8.00 | 3.00 | 3.00 | 8.00 | 5.00 |
| Rölatif Ataşman Seviyesi (mm) | Defekt 1 | Defekt 2 | Defekt 1 | Defekt 2 | Defekt 1 | Defekt 2 |
| | 15.00 | 11.00 | 10.00 | 8.00 | 5.00 | 3.00 |
| Rölatif Dişeti Kenarı Seviyesi (mm) | Defekt 1 | Defekt 2 | Defekt 1 | Defekt 2 | Defekt 1 | Defekt 2 |
| | 4.00 | 3.00 | 7.00 | 5.00 | 3.00 | 2.00 |
| Radyografik Kemik Dolumu (%) | - | - | Defekt 1 | Defekt 2 | - | - |
| | - | - | 89.00 | 53.00 | - | - |

TARTIŞMA

Periodontal rejenerasyon amacıyla gerçekleştirilen tedavilerde sınırlı seviyede başarı elde edilmesi ve daha etkin bir rejeneratif yaklaşıma ihtiyaç duyulması, biyolojik moleküllerin ve doku mühendisliği bilgilerinin kullanıldığı yeni tekniklerin geliştirilmesini sağlamıştır (5). Bu olguda, derin kemik içi periodontal defektlerin rejeneratif tedavisinde MMT+OKG kombinasyonu tercih edildi. Böylece MMT'nin, diş gelişimini taklit ederek periodontal rejenerasyonla sonuçlanan olaylar zincirindeki biyolojik etkiyi göstereceği, OKG'nin ise iyileşmenin erken dönemlerinde periodontal yara bölgesindeki boşluğu koruyarak flebin çökmesini engelleyeceği ve içerdiği kemik morfogenetik proteinler yardımıyla periodontal rejenerasyona katkıda bulunacağı düşünüldü. Nitekim, MMT ve OKG kombinasyonunun tek başına MMT uygulamasına kıyasla daha başarılı klinik sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir (7). Bunun sebebi olarak kombinasyonu oluşturan materyallerin iyileşme sürecinde sinerjistik biyolojik bir etki oluşturduğu düşünülmektedir (8,9).

Bu olguda, mikrobiyal dental plak miktarını ve ağız hijyenini tespit edebilmek için kullanılan plak indeksi (Pl) ile hastanın 8 aylık takip süresi boyunca ideal ağız hijyen seviyesini sağladığı ve rejeneratif tedavi sonuçlarının olası ağız hijyeni eksikliğinin olumsuzluklarından etkilenmediği gösterildi. Rejeneratif tedavi etkinliğinin sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için öncelikle dişeti iltihabının tedavi edilmesi gerekmektedir (10). Buna göre hastaya uygulanan başlangıç mekanik periodontal tedavi ile dişeti iltihabı en aza indirilerek dişeti iltihabına ait klinik belirtiler ve bunların rejeneratif tedavi sonuçlarını etkileme olasılığı azaltıldı. Bu olguda dişeti iltihabının klinik durumu gingival indeks ve sondalamada kanama ile değerlendirildi. Gingival indeks ile dişeti kenarı

nın renk, kıvam ve şekli, sondalamada kanama ile periodontal ceplerdeki bağ dokusu kaynaklı kanama değerlendirilerek dişeti iltihabının klinik durumu kaydedildi (11,12). Bu olguda 8 ay sonra tüm ağız gingival indeks ve sondalamada kanama değerlerinde anlamlı bir değişim izlenmezken operasyon sonrası ilk 2 haftalık erken iyileşme süresi içinde dişetlerinde şekil, kıvam ve rengin dikkat çekici biçimde olumlu düzeyde klinik iyileşme gösterdiği gözlemlendi. Literatürde bildirilen klinik iyileşmeye ait sonuçlar (13,14) ile uyumlu olan bu durum, MMT'nin enflamatuvar iyileşme sırasında matris metalloproteinazları üzerine olan inhibitör etkisine (15) ve taşıyıcı solüsyon olan propilen glikol aljinatın antimikrobiyal etkinliğine (16) bağlı olabilmektedir.

Periodontal rejeneratif tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapılan ölçümlerde tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla bireye özel akrilik stentler kullanıldı (17) ve hata oranının minimum seviyede tutabilmek için tüm ölçümler aynı klinisyen tarafından yapıldı.

Periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında tespit edilen sondalama derinliğinin, rölatif ataşman seviyesi ve rölatif dişeti kenarı seviyesi ile beraber incelenmesi rejeneratif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Literatürde MMT+OKG kombinasyonu uygulaması sonrasında sondalama derinliğinde azalmanın 4.7-5.6 mm değerleri arasında olduğu bildirilmiştir (7,18,19). Bu olgu sunumunda 8. ayın sonunda defektin en derin noktasında sırasıyla 8 mm ve 5 mm sondalama derinliğinde azalma tespit edildi. Birinci defekte tespit edilen sondalama derinliği değerindeki değişimin literatürde ortaya konan sınırların dahilinde olmayışı başlangıç sondalama derinliğinin daha yüksek olmasına bağlanabilir (10,20-24).

MMT+OKG kombinasyonunun uygulandığı klinik çalışmalarda ataşman kazancının 4.2 mm-4.9 mm arasında

olduğu bildirilmiştir (7,18,19). Bu olgu sunumunda tedavi sonucunda 1 ve 2 nolu defektlerde sırasıyla 5 mm ve 3 mm ataşman kazancı tespit edildi. Bu olguda 2 nolu defektte daha az ataşman kazancı elde edilmesi, başlangıç sondalama derinliği ve kemik içi defekt derinliğinin daha az olmasına bağlandı. Nitekim, başlangıç sondalama derinliğinin daha düşük olduğu sığ ve geniş defektlerde elde edilen ataşman kazancına kıyasla daha yüksek sondalama derinliğinin eşlik ettiği derin ve dar defektlerde daha fazla ataşman kazancı elde edildiği bildirilmiştir (10,20-24).

Yapılan çalışmalarda MMT+OKG kombinasyonu uygulaması sonrasında dişeti çekilmesi değerlerinin 0.3 mm-1.4 mm arasında olduğu bildirilmiştir (7,18,19). Bu olgu raporunda 1 ve 2 nolu defektlerde sırasıyla 3 mm ve 2 mm dişeti çekilmesi tespit edilmiştir. Literatüre oranla daha fazla tespit edilen ortalama 2.5 mm dişeti çekilmesi değeri interdental bölgenin anatomik yapısı, kemik içi defektin morfolojisi/ lokalizasyonu gibi faktörlere bağlanabilir (19).

Kemik defektini çevreleyen duvar sayısı, defektin açısı, rejenerasyonu amaçlanan bölgede yaratılan boşluğun hacmi, sağlıklı periodonsiyumun miktarı ve rejenerasyonu iste-

nen hücrelerin göç edeceği kök yüzeyi mesafesi gibi defekt tipine bağlı faktörler periodontal rejeneratif tedavinin sonuçları üzerine etkilidir (10,20,24). Yeni kemik dokusu oluşumu periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir. Kemik dolununun bu olgu sunumunda kullanılan yöntemle benzer şekilde tespit edildiği MMT+OKG kombinasyonu kullanılan klinik bir çalışmada %68 oranında kemik dolumu elde edildiği bildirilmiştir (18). Bu vakada 1 nolu defektte %89, 2 nolu defektte %53 olma üzere ortalama %71 oranında kemik dolumu tespit edildi. İki defektte elde edilen kemik dolununun farklı olması kemik içi defekt duvar sayısı, açısı ve kemik içi defekt derinliğindeki farklılıklara bağlanabilir. Nitekim, rejenerasyon kapasitesinin 3 duvarlı defektlerde 1 ve 2 duvarlı defektlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (21,22).

Bu olgu sunumunun 8. ayda elde edilen klinik ve radyografik sonuçları, kronik periodontitisli hastadaki derin kemik içi periodontal defektlerin tedavisinde MMT+OKG kombine kullanımının herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin olumlu düzeyde iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000. 1997;14:216-248.
- Caton JG, Greenstein G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1993;1:9-15.
- Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1999;19:40-58.
- Palmer RM, Cortellini P. Periodontal tissue engineering and regeneration: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35:83-86.
- Kao RT, Murakami S, Beirne OR. The use of biologic mediators and tissue engineering in dentistry. *Periodontol* 2000. 2009;50:127-153.
- Hammarstrom L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*. 1997;24:669-677.
- Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol*. 2010;37:544-550.
- Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol*. 2000;71:1110-1116.
- Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol*. 2002;73:433-440.
- Becker W, Becker BE. Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol* 2000. 1999;19:104-114.
- Barrington EP, Nevins M. Diagnosing periodontal diseases. *J Am Dent Assoc*. 1990;121:460-464.
- Greenstein G. Advances in periodontal disease diagnosis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1990;10:350-375.
- Yilmaz S, Kuru B, Altuna-Kirac E. Enamel matrix proteins in the treatment of periodontal sites with horizontal type of bone loss. *J Clin Periodontol*. 2003;30:197-206.
- Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24:697-704.
- Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL. Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol*. 2000;71:1715-1721.
- Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24:705-714.

17. Clark DC, Chin Quee T, Bergeron MJ, Chan EC, Lautar-Lemay C, de Gruchy K. Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J Periodontol.* 1987;58:115-118.
18. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L. Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol.* 2007;78:231-238.
19. Trombelli L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Guida L. Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J Clin Periodontol.* 2006;33:69-75.
20. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol.* 1993;64:254-260.
21. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol.* 1993;64:1157-1165.
22. Parodi R, Santarelli GA, Gasparetto B. Treatment of intrabony pockets with Emdogain: results at 36 months. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24:57-63.
23. Pontoriero R, Wennstrom J, Lindhe J. The use of barrier membranes and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 1999;26:833-840.
24. Wikesjo UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000. 1999;19:21-39.