

Η συμβολή της αδαμαντινογενίνης (EMDOGAIN®) στην αναφύτευση δοντιών.

Ι. ΛΑΥΡΕΝΤΙΑΔΗΣ¹, Σ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ¹, Ι. ΜΟΛΥΒΔΑΣ¹

- Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής - Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.
- Χειρουργική Κλινική, Τμήμα Κτηνιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Εργαστήριο Ενδοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

The contribution of Amelogenin (EMDOGAIN®) in reimplantation of teeth. An experimental study.

Ι. LAVRENTIADIS¹, S. PAPADIMITRIOU¹, I. MOLIVDAS¹

- Dept. Dentoalveolar Surgery, Surgical Implantology, Radiology, School of Dentistry, Aristotele University of Thessaloniki.
- Surgery Clinic, School of Veterinary Medicine, University of Thessaly.
- Dept. Endodontology, School of Dentistry, Aristotele University of Thessaloniki.

Περίληψη

Σκοπός της εργασίας είναι ο ιστολογικός έλεγχος της συμβολής της αδαμαντινογενίνης στην αναφύτευση δοντιών σε σκύλους.

Χρησιμοποιήθηκαν οι 3οι και 4οι προγόμφιοι της κάτω γνάθου δύο πειραματοζώων σκύλων, στους οποίους έγινε διαχωρισμός των ριζών. Οι ρίζες αφαιρέθηκαν, πλην της εγγύς ρίζας του 3ου προγόμφιου. Ακολούθησε αφαίρεση της μύλης απ' όλες τις ρίζες που είχαν εξαχθεί και στη συνέχεια, μετά από πολφεκτομή και χημικομηχανική προετοιμασία, γίνονταν έμφραξη των ριζικών σωλήνων, με κώνους γουτταπέρκας και φύραμα Grossman. Αμέσως μετά γίνονταν επανατοποθέτηση της άπω ρίζας του 3ου προγόμφιου στο αντίστοιχο μετεξλεκτικό φατνίο και στη συνέχεια, μετά από έκπλυση της επιφάνειας των ριζών του 4ου προγόμφιου με φυσιολογικό ορό και στέγνωμα, γίνονταν επάλειψη της επιφάνειας των ριζών με γέλη Emdogain και επανατοποθέτηση των ριζών στα αντίστοιχα φατνία. Στην εγγύς ρίζα του 3ου προγόμφιου, που δεν είχε εξαχθεί, γίνονταν αποκοπή της μύλης και στη συνέχεια, μετά από πολφεκτομή και χημικομηχανική προετοιμασία, γίνονταν έμφραξη του ριζικού σωλήνα με κώνους γουτταπέρκας και φύραμα Grossman. Ο μέγιστος χρόνος παραμονής των ριζών εκτός φατνίου δεν ξεπέρασε τα 30'. Στις περιοχές πειραματισμού, η συρραφή του τραύματος γίνονταν έτσι, ώστε η επούλωση να γίνεται κατά πρώτο σκοπό. Το ένα πειραματόζωο θυσιάστηκε στις 60 ημέρες, ενώ το άλλο στις 90 ημέρες.

Κατά την παρατήρηση των ιστολογικών παρασκευασμάτων διαπιστώθηκαν απορρόφηση της οστεΐνης και οδοντίνης και αγκυλωτικές περιοχές, οι οποίες ήταν περισσότερες στις ρίζες μάρτυρες. Σ' όλες τις ρίζες παρατηρήθηκαν περιοχές επαναπρόσφυσης, οι οποίες ήταν εκτεταμένες στις ρίζες που είχαν επαλειφθεί με γέλη Emdogain και ιδιαίτερα στην χρόνο ελέγχου των 90 ημερών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αναφύτευση, απορρόφηση, αγκύλωση, EMDOGAIN.

Summary

The aim of the present study is the histologic examination of the contribution of amelogenesis in teeth reimplantation in dogs.

The mandibular 3rd and 4th premolars of two experimental dogs were used, on which root separation was performed. All roots were removed except the proximal root of the 3rd premolar. The crown of all extracted roots was removed and then, following the pulpotomy and chemomechanical preparation, root canals were sealed with Grossman's sealer and gutta-percha. Right after that, the distal root of the 3rd premolar was reimplanted in the corresponding alveolus. Then the surface of the roots of the 4th premolar was rinsed with saline solution, dried, covered with Emdogain Gel, and placed in the corresponding alveolus.

On the proximal root of the 3rd premolar, which was not extracted, the crown was cut off and then, after the pulpotomy and chemomechanical preparation, root canals were sealed with Grossman's sealer and gutta-percha. The maximum period of time the roots were left outside the alveolus never exceeded 30 minutes. On the areas of experimentation the suturing was performed in a way that provided primary wound healing. The first dog was sacrificed after 60 days and the other one after 90 days.

The observation of the histologic samples showed absorption of the cementum and the dentin. Also areas where ankylosis was present were also noticed, which were more numerous in the control roots. In all roots, areas of reattachment were observed, which were more extended in the samples that were covered with Emdogain Gel and especially in the samples that were checked after a 90 day period.

KEY WORDS: Reimplantation, resorption, ankylosis, EMDOGAIN

Στάλθηκε στις 1.12.2004. Εγκρίθηκε στις 10.2.2005.

¹ Επίκουρος Καθηγητής.

Received on 1st Dec., 2004. Accepted on 10th Feb., 2005.

¹ Assistant Professor.

Εισαγωγή

Ο όρος αδαμαντινογενίνη έχει προταθεί και χρησιμοποιηθεί για το συνολικό χαρακτηρισμό όλων των πρωτεϊνών της ομάδος των αδαμαντινογενινών, που απαντώνται στη θεμέλια ουσία της αδαμαντίνης^{1,2}.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει παρουσία της αδαμαντινογενίνης στη ρίζα των δοντιών³⁻⁶, ενώ μια σειρά ερευνητικών εργασιών υποστηρίζει και καταδεικνύει ότι η ακύτταρη οστεΐνη είναι εκκριτικό προϊόν από το επιθηλιακό έλυτρο του Hertwing και σχετίζεται με τις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης^{3,6-9}. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει ιστολογικές μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους στις οποίες έχει καταδειχθεί ο θετικός ρόλος της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης στην κατευθυνόμενη ιστική αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών¹⁰⁻¹².

Το σκεύασμα Emdogain αποτελείται από δύο συστατικά. Το κύριο συστατικό είναι η λυοφιλοποιημένη χοίρια-κεκαθαρμένη αδαμαντινογενίνη, ενώ ως έκδοχο χρησιμοποιείται το αλγινικό γλυκονικό προπυλένιο, το οποίο διευκολύνει την εφαρμογή της αδαμαντινογενίνης στην επιφάνεια της ρίζας. Η ανάμιξη των δύο συστατικών αποδίδει παχύρρευστη γέλη, η οποία μπορεί να αναρροφηθεί με σύριγγα και να εφαρμοσθεί κατάλληλα στην επιφάνεια της ρίζας¹. Η αδαμαντινογενίνη είναι αδιάλυτη σε ουδέτερο pH, ενώ διαλύεται σε χαμηλό ή υψηλό pH. Η διαλυτότητα είναι, επίσης, θερμοεξαρτώμενη και αυξάνεται σε χαμηλές θερμοκρασίες¹.

Το αλγινικό γλυκονικό προπυλένιο είναι ένα όξινο έκδοχο με pH χαμηλότερο από 4,5, με αποτέλεσμα να μετατρέπει σε ευδιάλυτη την αδαμαντινογενίνη, ειδικά, εφ' όσον το σκεύασμα διατηρείται σε ψύξη μέχρι τη στιγμή της μίξης, κατά την οποία το pH είναι 4,5-5¹³. Δεν έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις από την εφαρμογή του σκευάσματος Emdogain¹⁴.

Κατά την τοποθέτηση γέλης Emdogain, οι πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας (αδαμαντινογενίνες) κατακρημνίζονται και στη συνέχεια προσροφώνται και προσκολλώνται στην κατάλληλα προετοιμασμένη επιφάνεια της ρίζας με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί ένα αδιάλυτο επιφανειακό δίκτυο συνδεδεμένο στενά με την επιφάνεια της ρίζας, που λειτουργεί ως μήτρα και δέχεται αδιαφοροποίητα κύτταρα προερχόμενα από το περιρριζίο, το ενδόστεο, το περίοστεο και τα αγγεία^{15,16}. Στο χρονικό διάστημα των 2 εβδομάδων, κατά το οποίο η μήτρα των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης παραμένει στη θέση της, δημιουργείται στην περιοχή της βλάβης καλά οργανωμένος κοκκώδης ιστός και προάγεται η αποίκηση της περιοχής από κύτταρα που έχουν τη δυνατότητα παραγωγής οστεΐνης στην επιφάνεια της ρίζας. Η νέα οστεΐνη έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με την παλαιά και συμβάλλει στη δημιουργία νέου περιρριζίου και φατνιακού

οστού^{3,12}.

Στο ίδιο χρονικό διάστημα, η παρουσία της μήτρας και του κοκκώδους ιστού αποτρέπει την ακρορριζική κατάδυση των επιθηλιακών κυττάρων¹². Η παρασκευάστρια εταιρεία υποστηρίζει ότι η δημιουργία του οστού αρχίζει πολύ κοντά από τη ριζική επιφάνεια, γεγονός που αποδεικνύει, κατά την εταιρεία, ότι πρόκειται για στηρικτικό οστού οδοντικής προέλευσης¹⁷. Τέλος, η αποδόμηση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης και η αποβολή τους, μέσω των νεφρών, γίνεται μετά το πέρας της 2^{ης} εβδομάδας^{15,17}.

Σκοπός της εργασίας είναι ο ιστολογικός έλεγχος της συμβολής της αδαμαντινογενίνης στην εξέλιξη της αναφύτευσης ριζών σε σκύλους.

Υλικό - Μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκαν οι 3^{οι} και 4^{οι} προγόνιοι της κάτω γνάθου δύο πειραματοζώων σκύλων.

Μετά από γενική αναισθησία των πειραματοζώων γίνονταν οπισθομυλικές περιακρορριζικές ακτινογραφίες, για την ακτινογραφική απεικόνιση των 3^{ων} και 4^{ων} προγόνιων της κάτω γνάθου.

Ακολούθησε διαχωρισμός των ριζών με το αντίστοιχο τμήμα της μύλης του 3^{ου} και 4^{ου} κάτω προγόνιου. Η άπω ρίζα του 3^{ου} προγόνιου και οι δυο ρίζες του 4ου προγόνιου αφαιρέθηκαν και τοποθετήθηκαν σε αποστειρωμένη γάζα εμποτισμένη με φυσιολογικό ορό. Αμέσως μετά γίνονταν αποκοπή και αφαίρεση της μύλης απ' όλες τις ρίζες που είχαν εξαχθεί και στη συνέχεια μετά από πολφεκτομή και χημικομηχανική προετοιμασία γίνονταν έμφραξη των ριζικών σωλήνων με κώνους γουτταπέρκας και φύραμα Grossman. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η συγκράτηση των ριζών γίνονταν με αποστειρωμένη γάζα εμποτισμένη με φυσιολογικό ορό. Αμέσως μετά ακολουθούσε επανατοποθέτηση της άπω ρίζας του 3^{ου} προγόνιου στο αντίστοιχο μετεξακτικό φατνίο και στη συνέχεια, μετά από έκπλυση της επιφάνειας των ριζών του 4^{ου} προγόνιου με φυσιολογικό ορό και στέγνωμα, γίνονταν επάλειψη της επιφάνειας των ριζών με γέλη Emdogain και επανατοποθέτηση τους στα αντίστοιχα φατνία, τα οποία προηγουμένως είχαν στεγνώσει (κατά το δυνατόν) με μικρές αποστειρωμένες γάζες.

Με αυτή τη διαδικασία, προσπαθήσαμε, η αδαμαντινογενίνη που περιέχεται στο Emdogain να είναι η πρώτη πρωτεΐνη που θα έλθει σ' επαφή με τη ριζική επιφάνεια και την επιφάνεια του τοιχώματος του φατνίου.

Στην εγγύς ρίζα του 3^{ου} προγόνιου, που δεν είχε αφαιρεθεί, έγινε αποκοπή της μύλης και στη συνέχεια μετά από πολφεκτομή και χημικομηχανική προετοιμασία έγινε έμφραξη του ριζικού σωλήνα με κώνους γουτταπέρκας και φύραμα Grossman. Ο μέγιστος χρόνος παραμονής των ριζών εκτός φατνίου δεν ξεπέρασε τα 30'. Στη συνέχεια, στις περιοχές πειρατισμού η

επαναφορά των κρημών γίνονταν έτσι, ώστε να καλύπτεται το οστικό τραύμα για να γίνει επούλωση κατά πρώτο σκοπό. Η συρραφή του τραύματος γίνονταν με ραφές Matress και διακεκομμένες ραφές.

Στα πειραματόζωα χορηγούνταν αντιβιοτικά και αναλγητικά επί 8 ημέρες, η διατροφή τους ήταν η κατάλληλη και τα ράμματα αφαιρούνταν τη 10η ημέρα, ενώ επί 15 ημέρες γίνονταν επαλείψεις με γέλη plak – out στις περιοχές πειραματισμού, δύο φορές ημερησίως.

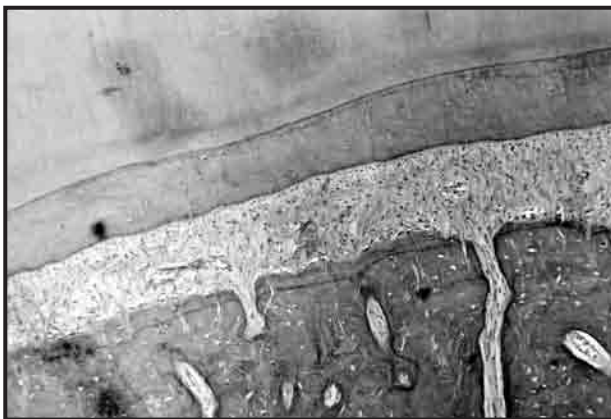
Το ένα πειραματόζωο θυσιάστηκε στο τέλος της 8ης εβδομάδας (60 ημέρες), ενώ το άλλο στο τέλος της 12ης εβδομάδας (90 ημέρες). Αμέσως μετά ελήφθησαν οι περιοχές πειραματισμού, που τοποθετήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10%. Ακολούθησε η συνήθης ιστολογική επεξεργασία, λήψη τομών πάχους 5μ–6μ και χρώση τους με αιματοξυλίνη- εωσίνη.

Αποτελέσματα

Η μετεγχειρητική πορεία των χειρουργικών τραυμάτων των πειραματοζώων ήταν φυσιολογική. Κατά την ιστολογική εξέταση παρατηρήθηκαν:

Χρόνος ελέγχου 60 ημερών:

Στις ρίζες, στις οποίες έγινε ενδοδοντική θεραπεία και έμφραξη του ριζικού σωλήνα, χωρίς να προηγηθεί εξαγωγή και επανατοποθέτηση της ρίζας, παρατηρήθηκαν φυσιολογικές οι ανατομικές δομές της οδοντίνης και του περιοδοντίου (Εικ. 1) τόσο στα πλάγια τοιχώματα της ρίζας όσο και στην περιοχή του ακρορριζίου.



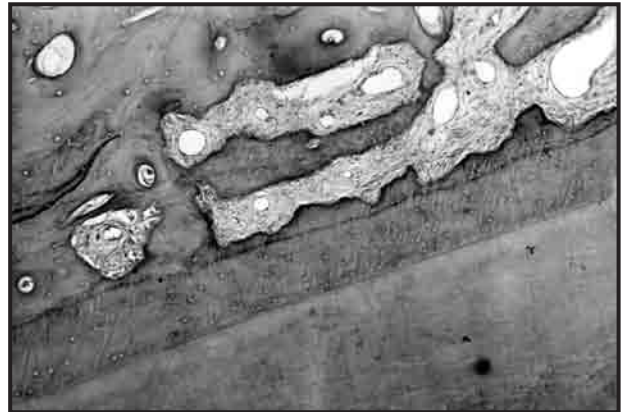
Εικ. 1. Χρόνος ελέγχου 60 ημέρες, θετικός μάρτυρας, x4, ανέπαφο περιρριζίο.

Στις ρίζες μάρτυρες, όπου η έμφραξη των ριζικών σωλήνων έγινε μετά την εξαγωγή της ρίζας, χωρίς τη χρησιμοποίηση σκευάσματος Emdogain, κατά την επανατοποθέτησή τους, παρατηρήθηκαν απορρόφηση της οστεΐνης και οδοντίνης (Εικ. 2) και εκτεταμένες αγκυ-

λωτικές περιοχές (Εικ. 3), καθώς και μικρές νησίδες πρόσφυσης (Εικ. 4).



Εικ. 2. Χρόνος ελέγχου 60 ημέρες, μάρτυρας, x10, απορρόφηση οστεΐνης και οδοντίνης



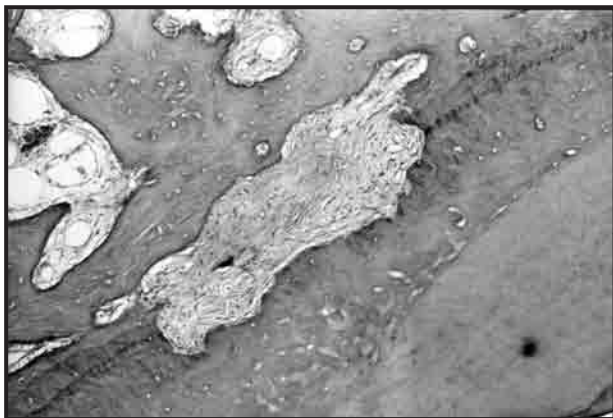
Εικ. 3. Χρόνος ελέγχου 60 ημέρες, μάρτυρας, x10, αγκύλωση.



Εικ. 4. Χρόνος ελέγχου 60 ημέρες, μάρτυρας x10, νησίδες επαναπρόσφυσης και αγκύλωση.

Στις ρίζες πειραματισμού, στις οποίες μετά από εξαγωγή, ενδοδοντική θεραπεία και έμφραξη των ριζικών σωλήνων εκτός φατνίου, χρησιμοποιήθηκε το

σκεύασμα Emdogain, πριν την επανατοποθέτηση των ριζών στο φατνίο, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, παρατηρήθηκε απορρόφηση της οστεΐνης με αγκυλωτικές περιοχές και εκτεταμένες περιοχές επαναπρόσφυσης (Εικ. 5), (Εικ. 6).



Εικ. 5. Χρόνος ελέγχου 60 ημέρες, χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Emdogain, x10, απορρόφηση, αγκύλωση.



Εικ. 6. Χρόνος ελέγχου 60 ημέρες, χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Emdogain, x10, αγκύλωση, επαναπρόσφυση.

Χρόνος ελέγχου 90 ημερών:

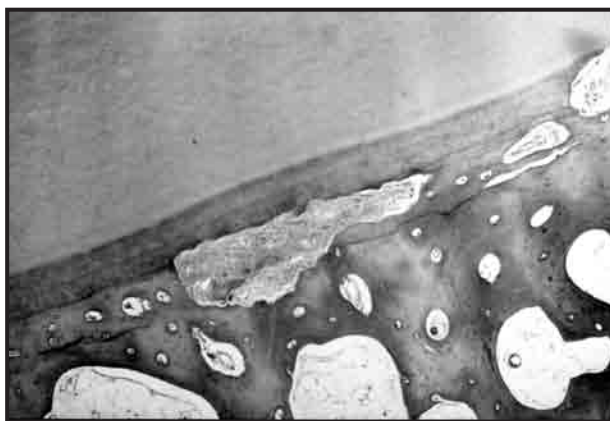
Στις ρίζες, στις οποίες έγινε χημικομηχανική προετοιμασία και έμφραξη του ριζικού σωλήνα, χωρίς να προηγηθεί εξαγωγή και επανατοποθέτηση της ρίζας, παρατηρήθηκαν οι ίδιες φυσιολογικές ανατομικές δομές που παρατηρήθηκαν στις 60 ημέρες.

Στις ρίζες μάρτυρες παρατηρήθηκαν απορρόφηση της οδοντίνης και οστεΐνης με εκτεταμένες αγκυλωτικές περιοχές και μικρές νησίδες επαναπρόσφυσης, όπως και στο χρόνο ελέγχου των 60 ημερών.

Στα παρασκευάσματα των ριζών πειραματισμού παρατηρήθηκαν παρόμοια ευρήματα, με τα αντίστοιχα του χρόνου ελέγχου των 60 ημερών, όπου όμως οι περιοχές επαναπρόσφυσης ήταν σημαντικά περισσότερες σε σχέση με αυτές των 60 ημερών (Εικ. 7, Εικ. 8).



Εικ. 7. Χρόνος ελέγχου 90 ημέρες, χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Emdogain, x4, απορρόφηση, αγκύλωση, επαναπρόσφυση.



Εικ. 8. Χρόνος ελέγχου 90 ημέρες χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Emdogain, x4, αγκύλωση, επαναπρόσφυση.

Συζήτηση

Ο ρόλος των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης στην ανάπτυξη της ακύτταρης οστεΐνης, οδήγησε στη δημιουργία ενός βιολογικού εργαλείου για την προαγωγή της επούλωσης του περιοδοντικού τραύματος^{3,6-9}.

Το σκεύασμα Emdogain, ένα παράγωγο της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης, χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες σε ζώα και ανθρώπους με καλά αποτελέσματα στην αναγέννηση κατεστραμμένου περιοδοντικού ιστού^{11,12,14,18-20}.

Με βάση τα παραπάνω, θεωρήθηκε σημαντικό να μελετηθούν οι αντιδράσεις των περιοδοντικών ιστών στην εφαρμογή του Emdogain σε αναφυτευμένα δόντια.

Κατά την εξέταση των ιστολογικών παρασκευασμάτων, διαπιστώθηκε η παρουσία αγκυλωτικών περιοχών τόσο στις ρίζες μάρτυρες όσο και στις ρίζες πειραματισμού. Συγχρόνως, παρατηρήθηκαν περιοχές επαναπρόσφυσης, οι οποίες στις ρίζες μάρτυρες ήταν περιορισμένης έκτασης, ενώ στις ρίζες πειραματισμού

και ιδιαίτερα στον χρόνο έλεγχου των 12 εβδομάδων ήταν εκτεταμένες. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει μια θετική επίδραση του Emdogain στην προαγωγή του ανασχηματισμού του περιοδοντικού συνδέσμου σε δόντια που έχουν υποστεί εξάρθρωση και αναφύτευση. Οι Gestrelus και συν.^{15,16}, σε πειραματική μελέτη, διαπίστωσαν ότι το Emdogain προκαλεί επιλεκτικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων του περιοδοντικού συνδέσμου. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω και σε συνδυασμό με τα ευρήματά μας στην παρούσα εργασία, θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι οι θετικές επιδράσεις του Emdogain μπορούν να αποδοθούν στην ικανότητά του να διεγείρει επιλεκτικά τα κύτταρα, που παρέμειναν στη ριζική επιφάνεια των εξαχθέντων δοντιών, καθώς και στην επιφάνεια του μετεξακτικού φατνίου, με τη δυναμική να δημιουργήσουν οστεΐνη και περιοδοντικό σύνδεσμο.

Ο Andreasen, το 1981²¹, προτείνει τα αναφυτευμένα δόντια να ναρθηκοποιούνται 7–10 ημέρες. Στο παρόν πείραμα επιλέχθηκε η αποκοπή της μύλης και ενταφιασμός των ριζών μετά από προηγούμενη πολφεκτομή και έμφραξη των ρ.σ. Η παραπάνω διαδικασία τηρήθηκε με σκοπό την αποφυγή της μικροκινητικότητας των αναφυτευμένων ριζών, έχοντας υπ' όψιν, ότι τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, η σταθερότητα των δοντιών και του τραύματος είναι κρίσιμη για το αποτέλεσμα της δράσης του Emdogain²².

Η εκπόλωση των ριζών και η έμφραξη των ριζικών σωλήνων έγινε πριν την αναφύτευση των ριζών, με σκοπό να μειωθούν οι πιθανότητες φλεγμονώδους απορρόφησης της οστεΐνης και οδοντίνης από τοξικά προϊόντα που θα προέρχονταν από το νεκρωμένο πολφό^{21,23}.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι παρά τις εκτεταμένες επιφάνειες επούλωσης και επαναπρόσφυσης του περιοδοντικού συνδέσμου, που παρατηρήθηκαν στις ρίζες πειραματισμού στις 12 εβδομάδες, ο περιορισμένος αριθμός δοντιών πειραματισμού δε μας επιτρέπει να συστήσουμε τη χρήση του σκευάσματος Emdogain στην αναφύτευση δοντιών. Θεωρούμε απαραίτητη την παραπέρα πειραματική διερεύνηση με μεγαλύτερους χρόνους ελέγχου, όπου η ελάττωση της απορρόφησης με αντικατάσταση είναι πιθανή, όπως αναφέρεται και από άλλες μελέτες²⁴.

Βιβλιογραφία

1. Σίσκος Γ. Εφαρμογή αδαμαντινογενίνης (Emdogain) σε αναφύτευση δοντιών με επιμήκη κατάγματα και αυχενική απορρόφηση της ρίζας. Αθήνα: 2000; 101-21.
2. Τζαμουράνης ΣΑ. Ιστολογία και εμβρυολογία των οδοντικών και περιοδοντικών ιστών Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου 1995; 111-48.
3. Hammarstroem L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. J Clin Periodontol 1997; 24:658-68.
4. Slavkin HC, Bessem C, Fincham AC, Bringas JRP, Snead M, Zeichner DM. Human and mouse cementum proteins are immunologically related to enamel proteins. Biochem and Biophys Acta 1989; 91:12-18.
5. Slavkin HC, Bringas P, Bessem C. Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during longterm organ culture of mouse mandibular first molars using resumless, chemically-defined medium. J Periodont Res 1988; 23:28-40.
6. Shonfeld E, Slavkin HC. Demonstration of enamel matrix proteins on root-analogue surfaces of rabbit permanent incisor teeth. Calcif Tissue Res 1977; 24:223-9.
7. Heritier M. Experimental induction of cementogenesis on the enamel of transplanted mouse tooth germs. Arch Oral Biol 1982; 27:87-97.
8. Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited. J Periodontol 1976; 47:249-55.
9. Slavkin HC, Boyle A. Cementum: An epithelial secretory product? J Dent Res 1975; 53:157.
10. Melloning TJ. Enamel Matrix Derivative for periodontal reconstructive surgery: Technique and clinical and histologic case report. Int J Periodontics Restorative Dent 1999; 19:9-19.
11. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. J Clin Periodontol 1997; 24:693-6.
12. Hammarstroem L, Heijl L, Gestrelus S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J Clin Periodontol 1997; 24:669-77.
13. Iqbal MK, Bamaas N. Effect of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) upon periodontal healing after replantation of permanent incisors in beagle dogs. Dent Traumatol 2001; 17:36-45.
14. Zetterstroem O, Andersson C, Eriksson L και συν. Clinical safety of enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal defects. J Clin Periodontol 1997; 24:697-704.
15. Gestrelus S, Andersson C, Johansson C και συν. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. J Clin Periodontol 1977a; 24: 678-84.
16. Gestrelus S, Andersson C, Libstroem D, Hammarstroem L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. J Clin Periodontol 1997b; 24:685-92.
17. BIORA 1999. Έντυπο ενημερωτικό υλικό.
18. Lam K, Sae-Lim V. The effect of emdogain gel on periodontal healing in replanted monkey's teeth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97:100-7.
19. Araujo M, Hayacibara R, Somohara M, Cardaropoli G, Lindhe J. Effect of enamel matrix proteins (Emdogain) on healing after re-implantation of "periodontally compromised" roots. An experimental study in the dog. J Clin Periodontol 2003; 30:855-61.
20. Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgrem A. Enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of intra-bone defects. J Clin Periodontol 1997; 24:705-14.
21. Andreasen JO. Traumatic injuries of teeth. 2nd ed.

- Copenhagen :Munksgaard, 1981; 203-42.
22. EMDOGAIN®. Enamel matrix derivative. Biora A.B. IDEON/Malmoe, Sweden, 1995: 205.
 23. Andreasen JO. Effect of extra alveolar period and storage media upon periodontal and pulpal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. Int J Oral Surg 1981b; 10:43-53.
 24. Andreasen JO. A time – related study of periodontal healing and root of resorption activity after re-implantation of mature permanent incisors in monkeys. Swed Dent J 1980; 4:101-10.