



**КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФЕКТОТ ОД
ПРИМЕНА НА 4MATRIX КОСКЕН СУБСТИТУЕНТ СО
И БЕЗ И PRF ВРЗ ИНФРАКОСКЕНИТЕ
ПАРОДОНТАЛНИ ЦЕПОВИ**

Кандидат: Д-р БИЛБИЛ РЕЧИЦА

Ментор: проф.д-р Мирјана Поповска

Скопје, ноември 2021

Апстракт

Цел. Да се евидентира дали постои корекција на длабочина на пародонталните џекови (PPD) и ниво на клинички атачмент (CAL) по примена на 4MATRIX и по комбинирана примена на 4 MATRIX со PRF кај инфракоскени пародонтални џекови кај напредната пародонтална болест по 6, 12 и 18 месеци внатре во групите (интрагрупно) во двете групи и меѓугрупите. Во истите временски периоди да се компарираат вредностите на гингивална инфламација (GI) и гингивално крварење (BOP) по примена на 4MATRIX и 4MATRIX+PRF. Дефинитивно да се одговори дали примената на PRF како дополние на 4MATRIX резултира во поефикасен поттик на регенерацијата на коската.

Материјал и метод. Вклучени се системски здрави пациенти, од двата пола на возраст од 25-50 години. Вкупниот број џебови кој го сочинува истражувачкиот примерок е 60 инфракоскени пародонтални џекови во двете групи. Кај пациентите кои се дел од оваа студија клинички и рендгенолошки е дијагностицирана генерализирана напредната хронична пародонтопатија со присуство на пародонтални џебови чија длабочина е ≥ 5 mm. со индикација за хируршка интервенција постоење пародонтални џекови со длабочина ≥ 5 mm билатерално бочно во горната вилица (split-mouth study). Кај секој пациент двете страни се третирани со резен интервенција (flap). На едната страна аплициран е коскен субституент 4Matrix, а другата страна е третирана со примена на два биоматеријали (4 MATRIX и PRF). Клиничката проценка и мерењата се изведени во четири фази. Првото мерење реализирано е непосредно пред интервенцијата, а потоа по 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата. Во сите посочени временски интервали пред и по хируршката интервенција одредувани се следните индекси: гингивална инфламација според Löe- Silness (GI); гингивално крварење (BOP) *Saxer&Mileman*; длабочина на пародонтален џеб според O'Leary (PD); клинички губиток на атачмент според *AAP 1999* (CAL); и губиток/добит на коска со 3D анализа (CBCT).

Кај секој пациент во предоперативната фаза, спроведен е конвенционален (конзервативен третман), а потоа е спроведена флап интервенција т.е. Модифициран Vidman. На едната страна е аплициран коскен субституент 4MATRIX, а на другата 4MATRIX+PRF, во бочната регија (десно и лево) на забите во горната вилица.

Вештачката коска 4MATRIX е производ на MIS IMPLANTS Technology од Израел. произведен во 1995 год.

За подготвување PRF од секој пациент се зема крв, за што се употребени Vacutainer епрувети, кои потоа се ставени во центрифуга Multifuge Heraeus Centrifuge. За оваа цел користен е методот на Choukroun.

Во повеќе последователните посети (пред интервенцијата, по 6,12 и 18 месеци) следени се клиничките ефекти преку прецизираните индекси. Успехот е проценуван преку анализа на претходно цитираните клинички параметри (GI, PI, BOP, PPD, CAL) и коскена добивка преку анализа со CBCT во двете групи во временски посочените периоди во двете групи и помеѓу себе во групите.

Во истражувањето за проценка на коскениот губиток/добивка користен е апаратот Orthophos SL3D CBCT. Orthophos SL3D CBCT е изработен од Sirona Dental Systems GmbH, Бенсхајм, Германија. Работи на 200-240V, 50/60 Hz max 12A.). Се мери во милиметри автоматски-компјутерски, кој директно го мери растојанието на деструираната коска.

Добиените наоди се статистички обработени.

Резултати. Просечниот GI беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX и изнесуваше $2,33 \pm 0,48$. Во постоперативниот период на следење, вредноста на GI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на GI беше помала од 1. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика во степенот на гингивална инфламација меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=71,038; $df=3$; $p=0,00001$).

Во група II, во постоперативниот период на следење, вредноста на GI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,43 \pm 0,50$ по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на GI беше нула, т.е. ($p < 0,05$).

По 6, 12 и 18 месеци по оперативната интервенција, за $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за GI со предност кон групата третирана со 4MATRIX+PRF.

Просечните вредности на PI беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX и изнесуваше $2,60 \pm 0,49$. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на PI беше помала од 1. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња во однос на плак индексот- PI (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=69,303; $df=3$; $p=0,00001$).

Во првата група, сигнификантно понизок PI беше регистриран по 6, 12 и 18 месеци од интервенцијата со 4MATRIX споредено со пред интервенцијата т.е. кај 25 (83,3%) vs. 28 (93,3%) vs. 30 (100%) од пациентите.

По 6 односно 12 месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, PI без промена беше регистриран кај 5 (16,6%) vs. 2(6,7%) од пациентите.

Случаи на зголемување на PI односно влошување на состојбата со плакот беа регистрирани по 12 споредено со 6 месеци од интервенцијата кај 2 (6,7%) пациенти како и на 18 споредено со 6 и со 12 месеци кај по 1 (3,3%) пациент.

Кај 17 (56,7%) од пациентите, вредноста за PI постигната по 12 месеци од третманот со 4MATRIX остана непроменета и по 18 месеци, додека кај 12 (40%) анализата укажа на сигнификантно подобрување.

Во втората група вредноста на PI беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX+PRF и изнесуваше $2,60 \pm 0,49$. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност по 18 месеци.

Кај 50% од пациентите третирани со 4MATRIX+PRF, вредноста на PI по 18 месеци беше помала од 1. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика на PI меѓу четирите времиња на мерење за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=77,080; $df=3$; $p=0,0001$.

Вредностите на PI беше највисок во нулта време, пред оперативниот третман со 4MATRIX+PRF и изнесуваше $2,60 \pm 0,49$. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност по 18 месеци $0,53 \pm 0,51$.

Кај 50% од пациентите третирани со 4MATRIX+PRF, вредноста на PI по 18 месеци беше помала од 1. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификатна разлика на PI меѓу четирите времиња на мерење за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=77,080; $df=3$; $p=0,0001$.

Со Wilcoxon Signed Ranks Test, за $p < 0,012$, во група II (4MATRIX+PRF) беше утврдена сигнификантна разлика на PI кај 5 од 6 анализирани временски комбинации т.е. (6 месеци/нулта за $Z=-4,820$; $p=0,0001$; 12 месеци/нулта за $Z=-4,878$; $p=0,0001$; 18 месеци/нулта за $Z=-4,864$; $p=0,0001$; 18/6 месеци за $Z=-3,557$; $p=0,0001$ и 18/12 месеци за $Z=-3,051$; $p=0,002$.

По 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата, за $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за PI.

Во првата група просечната PPD беше најголема во нулта време и изнесуваше $5,56 \pm 0,28$ mm. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PPD постепено

опаѓаше со најниска просечна вредност од $5,10 \pm 0,18 \text{ mm}$. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, PPD беше помала од 5,1 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика во PPD меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=85,775; $df=3$; $p=0,0001$).

Во II група во постоперативниот период на следење, вредноста на PPD постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,67 \pm 0,13 \text{ mm}$. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на PPD беше помала од 4,6 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на вредностите за PPD.

При споредба на просечните вредности за длабочина на пародонталните џебови - PPD на 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата, за $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF).

Во првата група во постоперативниот период на следење, вредноста на CAL постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $5,27 \pm 0,17 \text{ mm}$. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, по 18 месеци, CAL беше помала од 5,2 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика во CAL меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,775; $df=3$; $p=0,0001$).

Просечното ниво на клинички губиток на атачмент – CAL беше најголемо пред оперативниот третман во групата која беше третирана со 4 MATRIX+PRF и изнесуваше $5,79 \pm 0,27 \text{ mm}$. Во постоперативниот период на следење, нивото на CAL опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,10 \pm 0,14 \text{ mm}$. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, нивото на клинички губиток на атачмент (CAL) по 18 месеци беше помал од 4,8 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење.

Меѓугрупната анализа по однос на CAL по 18 месеци – просечното ниво на CAL во група I (4MATRIX) односно во група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше $5,27 \pm 0,17 \text{ mm}$. со min/max вредност од 5,0/5,7 mm. vs. $4,83 \pm 0,23 \text{ mm}$. со min/max вредност од 4,6/5,8 mm. Кај 50% пациенти со 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF нивото на CAL беше помало од 5,5 mm. односно 4,8 mm. За $p < 0,05$, постоеше сигнификантно помало ниво на CAL кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF споредено со оние кои беа третирани само со 4MATRIX (Mann-Whitney U Test: $Z=-5,839$; $p=0,0001$).

Во група I просечната коскена деструкција беше најголема во нулта време (пред оперативниот третман) и изнесуваше $6,66 \pm 0,20 \text{ mm}$. Во постоперативниот период на следење, коскената деструкција опаѓаше со најниска просечна вредност од $6,01 \pm 0,17 \text{ mm}$. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, по 18 месеци, коскената деструкција

беше помала од 6,0 mm. Во рамките на оваа група, за $p < 0,05$, постоеше сигнификатна разлика во коскената деструкција меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,101; $df=3$; $p=0,0001$).

Во втората група (4MATRIX+PRF) – просечната коскена деструкција беше најголема пред оперативниот третман со 4MATRIX+PRF и изнесуваше $6,66 \pm 0,20$ mm.

Во постоперативниот период на следење, коскената деструкција опаѓаше со најниска просечна вредност од $5,24 \pm 0,25$ mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, коскената деструкција по 18 месеци беше помала од 5,2 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на коскената деструкција

Во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, беше регистрирана сигнификантно помала коскена деструкција споредено со пациентите третирани само со 4 MATRIX.

Заклучок. Интрагрупната анализа на GI, кај двете испитувани страни (третирани со 4MATRIX и 4MATRIX+PRF) прикажа најниски вредности по 18 месеци од спроведениот третман. Вредностите на PI индексот во првата група постигнат по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменета по 18 месеци, додека кај 12 (40%) анализата укажа на сигнификантно подобрување. Кај групата третирана со 4MATRIX+PRF, кај 20 (66,6%) пациенти, вредноста за PI постигната по 12 месеци остана исто така непроменета по 18 месеци, а кај 10 (33,3%) т.е. имаше сигнификантно подобрување. Блиски наоди со вредностите на PI се регистрирани при вредностите на BOR кај двете испитувани групи.

Што се однесува до вредностите на PPD, CAL и KD во истражувачкиот примерок третиран со 4MATRIX и 4MATRIX+PRF регистрирани се сгнификантно намалени вредности во сите мерливи временски дистанци (6,12 и 18 месеци) особено по 18 месеци од третманот. Приоритетот при оваа статистичка анализа и припаѓа на страната третирана со 4MATRIX+PRF во споредба со онаа каде беше применет 4MATRIX.

При меѓугрупната споредба по интервенцијата на двете страни забележано е дека во секое од трите времиња на следења (6, 12 и 18 месеци) а, кои се однесуваат на GI, PI, BOR, PPD и CAL кај пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, регистрира сигнификантно помало ниво на CAL, со најголема корекција по 18 месеци од интервенцијата.

По 18 месеци анализата укажа дека просечната KD во првата група (4 MATRIX) изнесува $6,17 \pm 0,17$ mm, а во втората група (4 MATRIX+PRF) $5,24 \pm 0,25$ mm, при што е

регистраирана сигнификантна коскена добивка по интервенцијата, а споредена со пред оперативниот период.

Клучни зборови: пародонтална регенерација, инфракоскени џепови, 4MATRIX, PRF, Flap

Abstract

Aim. To record whether there is a correction of periodontal pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) after application of 4MATRIX and after combined application of 4MATRIX with PRF in infrabony periodontal pockets in advanced periodontal disease after 6, 12 and 18 months within the groups (intragroup) in both groups and intergroups. It should be compared the values of the gingival index (GI) and bleeding on probing (BOP) within the same periods after applying 4MATRIX and 4MATRIX+PRF. It should be answered definitely whether the application of PRF in addition to 4MATRIX results in a more effective stimulation of the bone regeneration.

Material and method. Systemically healthy patients of both sexes aged 25-50 years were included. The total number of pockets that make up the research sample is 60 infrabony periodontal pockets in both groups. The patients who are part of this study are clinically and radiologically diagnosed with generalized advanced chronic periodontitis with the presence of periodontal pockets with a depth of ≥ 5 mm with an indication for surgery, an existence of periodontal pockets with a depth of ≥ 5 mm bilaterally in the upper jaw laterally (split-mouth study). In each patient both sides are treated with a flap intervention. On one side a bone substitute 4Matrix is applied, and the other side is treated with an application of two biomaterials (4 MATRIX and PRF). The clinical assessment and measurements are performed in four stages. The first measurement was performed immediately before the intervention, and then 6, 12 and 18 months after the intervention. The following indices are determined in all indicated time intervals before and after the surgery: gingival index according to Loe&Silness (GI); bleeding on probing (BOP) Saxer&Mileman; periodontal pocket depth according to O'Leary (PPD); clinical loos attachment loss according to AAP 1999 (CAL); and bone loss/gain with 3D analysis (CBCT).

In every patient in the preoperative phase, it is performed conventionally (conservative treatment), and then a flap intervention was performed, i.e. Modified Vidman. On one side it was applied a bone substitute 4MATRIX, and on the other one 4MATRIX+PRF, in the lateral region (right and left) of the teeth in the upper jaw.

The 4MATRIX artificial bone is a product of MIS IMPLANTS Technology from Israel, produced in 1995.

Blood was taken from each patient to prepare PRF, using Vacutainer tubes, which were then placed in a Multifuge Heraeus Centrifuge. The Choukroun's technique was used for this purpose.

In several subsequent visits (before the surgery, after 6, 12 and 18 months) the clinical effects were monitored through the specified indices. The success was assessed by analyzing the previously cited clinical parameters (GI, PI, BOP, PPD, CAL) and bone gain by analyzing with CBCT in both groups in the periods indicated in both groups and among themselves in the groups.

In the research for assessment of the bone loss/gain it was used the Orthophos SL3D CBCT apparatus. The Orthophos SL3D CBCT was made by Sirona Dental Systems GmbH, Bensheim, Germany. It operates at 200-240V, 50/60 Hz max 12A). The measurement is in millimeters automatically - by computer, which measures directly the distance of the destroyed bone.

The obtained findings were statistically processed.

Results. The mean GI was the highest at zero time before surgery with 4MATRIX and was 2.33 ± 0.48 . In the postoperative monitoring period, the GI value gradually declined to its lowest average value after 18 months. In 50% of patients, after 18 months, the GI value was less than 1. For $p < 0.05$, a significant difference in the degree of gingival inflammation was found between the four measurement times (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=71,038; $df=3$; $p=0.00001$).

In group II, in the postoperative follow-up period, the GI value decreased gradually with the lowest average value of 0.43 ± 0.50 after 18 months. In 50% of patients, after 18 months, the GI value was zero, i.e. ($p < 0.05$).

At 6, 12 and 18 months after the surgery, for $p < 0.05$, a significant difference was found between the two groups (4MATRIX/4MATRIX+PRF) in terms of the average GI values with an advantage over the group treated with 4MATRIX+PRF.

The average PI values were the highest at zero time before the surgery with 4MATRIX and was 2.60 ± 0.49 . In the postoperative follow-up period, the PI value decreased gradually to the lowest average value after 18 months. In 50% of patients, after 18 months, the PI value was less than 1. For $p < 0.05$, a significant difference was found between the four times in relation to the plaque index-PI (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=69,303; $df=3$; $p=0.0001$).

In the first group, significantly lower PI was registered after 6, 12 and 18 months of the surgery with 4MATRIX compared to before the surgery, i.e. at 25 (83.3%) vs. 28 (93.3%) vs. 30 (100%) patients.

After 6 or 12 months of the surgery compared to before the surgery, PI without a change was registered in 5 (16.6%) vs. 2 (6.7%) patients.

Cases of increased PI i.e. worsening of the plaque were registered after 12 compared to 6 months of the surgery in 2 (6.7%) patients as well as at 18 compared to 6 and 12 months in 1 (3.3%) patient.

In 17 (56.7%) patients, the value for PI achieved after 12 months of the treatment with 4MATRIX remained unchanged after 18 months, while in 12 (40%) the analysis showed a significant improvement.

In the second group, the value of PI was the highest at zero time, i.e. before the surgical treatment with 4MATRIX+PRF and was 2.60 ± 0.49 . In the postoperative follow-up period, the PI value decreased gradually to the lowest average value after 18 months.

In 50% of patients treated with 4MATRIX+PRF, the PI value after 18 months was less than 1. For $p < 0.05$, a significant difference in PI was found between the four measurement times for the Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=77,080; $df=3$; $p=0.0001$.

The PI values were the highest at zero time before preoperative treatment with 4MATRIX+PRF and were 2.60 ± 0.49 . In the postoperative follow-up period, the PI value gradually decreased to the lowest mean value after 18 months 0.53 ± 0.51 .

In 50% of patients treated with 4MATRIX + PRF, the PI value after 18 months was less than 1. For $p < 0.05$, a significant difference in PI was found between the four measurement times for the Friedman Test: $N = 30$; Chi-Square = 77,080; $df = 3$; $p = 0.0001$.

With the Wilcoxon Signed Ranks Test, for $p < 0.012$, in group II (4MATRIX+PRF) a significant difference of PI was determined in 5 out of 6 analyzed time combinations, i.e. (6 months/zero for $Z=-4.820$; $p=0.0001$; 12 months/zero for $Z=-4.878$; $p=0.0001$; 18 months/zero for $Z=-4.864$; $p=0.0001$; 18/6 months for $Z=-3.557$; $p=0.0001$ and 18/12 months for $Z=-3.051$; $p=0.002$.

At 6, 12 and 18 months after the intervention, for $p > 0.05$, no significant difference was found between the two groups (4MATRIX/4MATRIX+PRF) with reference to the average values for PI. In the first group, the average PPD was the highest at zero time and was 5.56 ± 0.28 mm. In the postoperative follow-up period, the PPD value decreased gradually with the lowest average value of 5.10 ± 0.18 mm after 18 months. In 50% of patients, after 18 months, PPD was less than 5.1 mm. For $p < 0.05$, a significant difference in PPD was found between the four measurement times (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=85,775; $df=3$; $p=0.0001$).

In group II in the postoperative follow-up period, the PPD value decreased gradually with the lowest average value of 4.67 ± 0.13 mm after 18 months. In 50% of patients, after 18 months, the PPD value was less than 4.6 mm. For $p < 0.05$, a significant difference was found between the four measurement times with reference to the PPD values.

Comparing the average values for the depth of the periodontal pockets - PPD at 6, 12 and 18 months after the surgery, for $p < 0.05$, a significant difference was found between the patients from the two groups (4MATRIX/4MATRIX+PRF).

In the first group in the postoperative follow-up period, the CAL value decreased gradually with the lowest average value of 5.27 ± 0.17 mm after 18 months. In 50% of patients in this group, after 18 months, CAL was less than 5.2 mm. For $p < 0.05$, a significant difference in CAL was found between the four measurement times (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88.775; $df=3$; $p=0.0001$).

The average level of clinical attachment loss - CAL was the highest before surgical treatment in the group treated with 4 MATRIX+PRF and was 5.79 ± 0.27 mm. In the postoperative follow-up period, the CAL level decreased with the lowest average value of 4.10 ± 0.14 mm after 18 months. In 50% of patients, the level of clinical attachment loss (CAL) after 18 months was less than 4.8 mm. For $p < 0.05$, a significant difference was found between the four measurement times.

The intergroup analysis regarding CAL after 18 months - the average level of CAL in group I (4MATRIX), i.e. in group II (4MATRIX+PRF) was 5.27 ± 0.17 mm with a min/max value of 5.0/5.7 mm vs. 4.83 ± 0.23 mm with a min/max value of 4.6/5.8 mm. In 50% of patients with 4MATRIX or 4MATRIX+PRF, the CAL level was less than 5.5 mm, i.e. 4.8 mm. For $p < 0.05$, there was a significantly lower level of CAL in patients treated with 4MATRIX+PRF compared with those treated with 4MATRIX only (Mann-Whitney U Test: $Z=-5.839$; $p=0.0001$).

In group I, the average bone destruction was the highest at zero time (before the surgical treatment) and was 6.66 ± 0.20 mm. In the postoperative follow-up period, the bone destruction decreased with the lowest average value of 6.01 ± 0.17 mm after 18 months. In 50% of patients in this group, after 18 months, the bone destruction was less than 6.0 mm. Within this group, for $p < 0.05$, there was a significant difference in the bone destruction between the four measurement times (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,101; $df=3$; $p=0.0001$).

In the second group (4MATRIX+PRF) - the average bone destruction was the highest before the surgical treatment with 4MATRIX+PRF and was 6.66 ± 0.20 mm.

In the postoperative follow-up period, the bone destruction decreased with the lowest average value of 5.24 ± 0.25 mm after 18 months. In 50% of patients, the bone destruction after 18 months was less than 5.2 mm. For $p < 0.05$, a significant difference was found between the four measurement times with reference to bone destruction.

At each of the three follow-up periods (6, 12, and 18 months after the surgery), in the patients treated with 4 MATRIX+PRF, for $p < 0.05$, significantly less bone destruction was registered compared with the patients treated only with 4 MATRIX.

Conclusion. The intragroup analysis of GI, in both examined parties (treated with 4MATRIX and 4MATRIX+PRF) showed the lowest values after 18 months of the treatment. The values of the PI index in the first group achieved after 12 months of the treatment with 4 MATRIX remained

unchanged after 18 months, while in 12 (40%) the analysis indicated a significant improvement. In the group treated with 4MATRIX+PRF, in 20 (66.6%) patients, the value for PI achieved after 12 months remained also unchanged after 18 months, and in 10 (33.3%), i.e. there was a significant improvement. Close findings with PI values were registered at the BOP values in both study groups.

Regarding the values of PPD, CAL and KD in the research sample treated with 4MATRIX and 4MATRIX+PRF, significantly reduced values were registered in all measurable time distances (6, 12 and 18 months), especially after 18 months of the treatment. The priority in this statistical analysis belongs to the side treated with 4MATRIX+PRF compared to the one where 4MATRIX was applied.

During the intergroup comparison after the surgery of both parties, it was noticed that at each of the three follow-up periods (6, 12, and 18 months) that refer to GI, PI, BOP, PPD, and CAL in patients treated with 4 MATRIX+PRF, for $p < 0.05$, it was registered a significantly lower level of CAL, with the greatest correction after 18 months of the surgery.

After 18 months, the analysis showed that the average KD in the first group (4 MATRIX) was 6.17 ± 0.17 mm, and in the second group (4 MATRIX+PRF) 5.24 ± 0.25 mm, where a significant bone gain was registered after the surgery, and compared with the pre-operative period.

Keywords: periodontal regeneration, infrabony defects, 4MATRIX, PRF, FLAP

СОДРЖИНА

1. Вовед
2. Литературен преглед
3. Цел на трудот
4. Материјал и метод
5. Резултати
6. Дискусија
7. Заклучок
8. Литература

1. Вовед

Пародонтопатијата е заболување кое се карактеризира со патолошки процеси кои ги зафаќаат сите структури околу забот (периодонциумот, цементот, алвеоларната коска и гингивата). Во текот на развојот на болеста се случуваат сложени, повратни, а понекогаш и неповратни патогенетски механизми кои се манифестираат со коскена деструкција и ресорпција која понекогаш неминовно доведува до губиток на забите ¹.

Основното обележје на пародонталната болест се пародонталните џебови (супра или инфракоскени дефекти) на алвеоларната коска. Во суштина сите заедно претставуваат една целина, од физиолошки, морфолошки, но и од терапевтски аспект.

Пародонталните џебови е најважната клиничка карактеристика за постоење пародонталната болест, кои во исто време се основни патономогномични знаци за ова многу фреквентно заболување присутно во популацијата ²⁻³. Тоа значи дека тие се присутни и се регистрираат само во случај на постоење пародонтална болест.

Деструктивните процеси кои ја зафаќаат алвеоларната коска, доведуваат до оштетување на коскениот субстрат кој во услови на нелекување или несоодветен третман дефинитивно завршува со загуба на забот.

Оттука третманот на ова заболување е повеќе од итен и сериозен. Клуч на пародонталната терапија, во почетниот стадиум на болеста е намалување на длабочината на пародонталните џебови, а во најдобар случај нивна елиминација, но кога станува збор за конзервативен третман. При напреднати фази на болеста, коскените дефекти пред се инфракоскените пародонтални џебови дефинитивно единствено успешно се третираат хируршки.

Првиот чекор во оваа терапевска постапка вклучува отстранување на супра и субгингивалните конкременти, но паралелно со тоа индивидуален пристап во едукација и мотивација на пациентите за одржување орална хигиена, а потоа и обработка на тврдиот и мекиот сид на пародонталниот џеп, отстранување гранулации, улцерации и пролиферации од мекиот сид, полирање на коренската површина, и по потреба планирање и изведување пародонтален хируршки третман. По превземените терапевски постапки се овозможува елиминирање или намалување на длабочината на пародонталните џебови и создавање нов епителен припој ⁴.

Набљудувањата на хистолошките студии врз животни и луѓе покажаа дека заздравувањето по спроведената конвенционална пародонтална терапија претежно се карактеризира со корекција, т.е. создавање долг епителен припој кој се формира по

должина на најголемиот дел од претходно изложената и обработувана површина на коренот на забот⁵. Во некои случаи може да се забележи постоење ограничени сегменти на пародонтална регенерација, особено во апикалните делови на дефектите. Во овој контекст, пародонталната регенерација се реализира делумно преку CAL добивката и преку создавање нов цемент (NC) со функционално ориентирани колагени влакна кои се формираат на претходно изложениот или обработуваниот дел од коренот на забот. Со овие процеси паралелно се одвиваат постапки со кои се создава алвеоларна коска (AB) и пародонтален лигамент (PDL).

Пародонталните цепови, опстојуваат по нехируршки изведениот третман т.е. по (спроведената конвенционална пародонтална терапија, особено на места околу забите кои содржат длабоки инфракоскени дефекти или дефекти во фуркацијата. Во овие состојби ресективните хируршки техники можат успешно да ги елиминираат длабоките дефекти, но се поврзани со неконтролирано и несакано значително губење на епителниот припој и можности од појава на рецесија на меките ткива, кои донекаде може да ги компромитираат добиените резултати⁵,

Во текот на годините чиј фокус е решавање на комплицираните и сложени пародонтални случаи е пародонталната хирургија се користеле различни протоколи во хируршкиот третман, кои имаат за цел да ги одржат или подобрат резултатите од клинички применетата конзервативна терапија. Крајна цел на планираните и реализирани хируршките техники би биле да се избегнат недостатоците кои може да произлезат како ретки, но можни состојби, но со една главна и единствена цел да ја иницираат и подобрат пародонталната регенерација. Покрај разноликоста и варијабилноста во клиничките наоди, забележани по спроведените пародонтални регенеративни или реконструктивни зафати, клиничките и хистолошките резултати говорат дека по овие превземени постапки евидентирани се генерално значителни подобрувања споредени со наодите кои произлегуваат од конвенционално спроведените процедури⁶⁻⁷.

Крајната цел на секоја пародонтална терапија не е само да се спречи прогресијата на пародонталната болест, туку и да се овозможи регенерација на архитектурата и функцијата на пародонталниот комплекс, кој вклучува формирање на нов цемент на коренот на забот, како и нов епителен припој⁸. Во последните години, регенеративната терапија во третманот на инфракоскените дефекти претставува идеална можност со која се овозможува враќање на изгубените структури на заболениот пародонциум.

Имајќи го предвид фактот дека под услов пациентот да одржува правилна и солидна орална хигиена, клиничките резултати кои се добиени по превземената конвенционална пародонтална терапија, вклучувајќи ги и хируршките техники, може да се зачуваат со децении. Во овој контекст очекувано би било дека посolidно добиените клинички ефекти по спроведениот регенеративен или реконструктивен третман може да се одржат долгорочно ⁹⁻¹⁰.

Пародонталната регенерација на инфракоскениите дефекти е предвидлив тераписки модалитет што овозможува долгорочно одржување на пародонталниот статус на сериозно компромитирани заби кај индивидуи со висок степен коскена ресорпција и деструкција ¹¹. Со текот на годините, особено во последната деценија, воведувањето нови, биолошки водени хируршки пристапи и биоматеријали резултираа во континуирано проширување на индикациите во однос на сериозноста, морфологијата и типот на присутните инфракоскени дефекти.

Поедини клинички испитувања покажаа долгорочни здравствени придобивки по применетата регенеративна техника ¹². Со новите пародонтално хируршки техники се проширија индикационите полиња, но и се пролонгира периодот на задржување на забите кои имаат сериозен степен на луксација и тенденција кон брза екстракција.

Имено, применетите регенеративни техники резултираа во релевантни придобивки кај заби кои имаат безнадежна прогноза. Применетите биоматеријали и техники истотака создаваат можности да се задржат 92% од забите кои имаат лоша прогноза ¹³.

Всушност, регенеративните техники ја зголемуваат стабилноста на регенерираното ткиво, иницираат корекција на нивото на клиничкиот атачмент, редуција на длабочината на пародонталните џекови, како и ги намалуваат шансите за компликации. Дефинитивно, го подигнуваат степенот на оралното здравје и влијаат врз квалитетот на животот кај пациентите.

Технологијата и науката на овој план се во постојана експанзија, и за регенерација на изгубените ткива за време на пародонталната болест, се предлагаат различни биолошки и синтетски материјали кои би го надоместиле деструираното коскено ткиво. Овие субституенти се користат за реставрација на изгубената алвеоларна коска при длабоко оштетување на коскениот субстрат, со цел да се зголеми потпората на забите, но и да се продолжи животот на забите во устата.

Менаџирање со коскените дефекти т.е. пародонтални дефекти, уништување и губење на алвеоларната коска во горната или долната вилица се смета за вистински предизвик за модерната пародонтална регенерација и имплантна стоматологија ¹⁴.

Индустријата понуди многу нови коскени замени, стимулатори на коска или комбинации со одредени мембрани меѓу кои најкористена е колагената мембрана. Сите овие се воведени во пародонталната хирургија со цел да се решат присутните проблеми кај индивидуите, од функционален и естетски карактер.

Генерално, пародонталната регенерација подразбира репродукција или реконструкција на некои од загубените или оштетени ткива со цел да се постигне солидна морфолошка и функционална пародонтална состојба. Сепак, крајна цел на пародонталната терапија е регенерација на изгубените пародонтални ткива, враќајќи ја пред се функцијата, а потоа и естетиката ¹⁵.

Изборот на регенеративната техника не е единствен услов за терапевтски успех. За стабилен пародонт, намалена мобилност на забите и цврста алвеоларна поддршка битен е правилен избор на биоматеријалот кој е планиран да се примени во планираната интервенција ¹⁶⁻¹⁹.

Потпирајќи се на нивната улога, многу биоматеријали кои се применуваат и предлагаат се користат како алтернатива на автогената коска. Покрај автогените, ксеногените и алогените, други природните и синтетички биоматеријали, исто така, играат клучна улога во решавање на некои клинички случаи од дентален аспект. Вистинскиот избор на биоматеријалот кој треба да се одбере, зависи од многу фактори, од кои поедни имаат клучна улога: кристалната структура, микро и макропорозитет на материјалот, интеркристални простори и многу други ²⁰.

Хемиските, физичките и механичките својства на скелетот на биоматеријалот треба да биде колку што е можно поблизок до природната структура на коските, кој донекаде е гаранција за успех ²¹⁻²². Не секогаш сите биоматеријали се употребуваат во секоја интервенција, напротив различни биоматеријали се применуваат во различни коскени дефекти со примена на различни хируршки техники.

Во последните години во клиничката пракса истражувањата кои во моментот се користат генерално се различни постапки, принципи, критериуми, но и различни материјали кои се во функција на коскена рехабилитација за подобрување на прогнозата и дијагнозата на постоечката болест. Во овој контекст во литературата наидуваме на многу препарати кои се користени како коскена замена, но и како стимулатори на оosteобластите да создаваат коскен матрикс ²³⁻²⁵.

Регенеративната пародонтална хирургија со примена на „ ткивен инженеринг “ и „ ингерентна регенерација на ткивото “ континуирано се модифицираат и прилагодуваат за да се создадат услови за модулација на регенеративните процеси. При примена на овие процедури успешноста не е загарантирана, напротив тие можат да имаат променлива стапка на успех и ефикасност во зависност од бројни главни и дополнителни фактори, кои влијаат врз крајниот терапевтски резултат ²⁶.

Во литературата се посочува дека сите материјали кои во моментот се достапни за коскено графтирање ниту „ сите лекуваат “ ниту “ ги лекуваат 100% пародонталните дефекти “. На овој план технолошките можности од година на година се менуваат. Многу одамна се користеа керамиката, колагенот и полимерите како алопластични Материјали ,но палетата од ден на ден е се побогата ²⁷.

Биоматеријалите, по своите својства можат да бидат биоактивни или биоинтертни. Биоактивната керамика вклучува хидроксиапатит (НА), флуорапатит, биоактивно стакло (BG) и трикалциум фосфат (TCP). TCP има непредвидлива висока стапка на биоапсорпција и се смета дека е најмалку во можност предизвика пародонтална регенерација ²⁸.

НА е најобемно истражуваниот материјал кој се употребувал во корекција на пародонталните дефекти. Синтетички НА е биокompatибелен, нетоксичен, полека ресорбирачки, остеоспроводлив, остеофиличен материјал и има блиска структурна и хемиска сличност со минералите на коските, но не е идентичен. Наспроти него, BG може да развие хемиска врска со витални тврди ткива преку развој на површинскиот слој на хидроксиапатитот ²⁹.

Кога BG е изложен на ткивна течност, тој се покрива со силикатен гел, чиј врв формира богат калциум фосфат. Тој промовира апсорпција и концентрација на остеобластните клетки со цел да се создаде дополнителен клеточен матрикс и минерализација ³⁰.

Kim и сор. ³¹ објавија дека BG иницира и промовира остеогенеза овозможувајќи брз раст на коските. Fetner и сор. ³² проучувале споредба на TCP, НА, BG со неимплантирана контрола и откриле дека биоактивното стакло (Perioglas) предизвикува значителни корекции на алвеоларната коска и цементот. Од друга страна, Ong и сор. ³³ поткрепувајќи се на своите искуства не пријавиле никаков значителен ефект на BG кај пародонталните дефекти.

Некои од веќе цитираните материјали се историја во пародонталната хирургија, а на пазарот се појавуваат нови коскени субституенти кои се користат во корекција на инфракоскените дефекти, со далеку поголеми квалитети, а помалку несакани ефекти.

Потенцирани се и опишувани искуства каде е користен PRF во пародонталната регенерација ³⁴, BiOss ³⁵, Emdogain ³⁶ и многу други. Додека PRF можел да се користи како безбеден и природен метод за корекција на одредени ткива, многу истражувачи и клиничари во приватната пракса се обиделе да го користат PRF за регенерација на пародонталните дефекти ³⁷⁻³⁹.

Во моментот се достапни многу рандомизирани клинички студии со кои можна е споредба на применуваниот PRF (по спроведена отворена киретажа како самостоен метод или комбиниран со други техники) со други златни стандарди, како што се EMD Matrix ⁴⁰. Овие извештаи покажаа значителни подобрувања во намалување на длабочината на пародонталните џепови, како и корекција на нивоата на клиничкиот атачмент по применетата регенеративната пародонтална терапија со PRF.

За целосна регенерација, дистрибуција на факторите за раст на оштетените места на деструираната коска имаат големо значење за регистрирање на евентуелните ефекти на коскените трансплантации.

PRF се смета за втора генерација концентрирани тромбоцити, која се состои од тромбоцитен концентриран субстрат кои испуштаат различни фактори на раст, прилично потребни за коскениот добит, истовремено корисни во процесот на заздравување.

Грубо земено, за време на процесот на заздравување на природните оштетувања, крвта игра важна улога во забрзување на регенерацијата на ткивата преку обезбедување разни клетки, фактори за раст, цитокини и коагулациони фактори. Супрафизиолошките дози на тромбоцити (тромбоцитна доза на плазма) се развиени за да се зголеми бројот на тромбоцити на дефектните места. Сепак за поттикнување и потенцирање на регенеративните процеси неопходна е дополнителна употреба на субституенти ⁴¹.

Оттука, развиен е концентрат на генерација наречен тромбоцитен, фибрин, богат со тромбоцити (PRF), кој е 100% природен и поседува три основни клуча за ткивно инженерство: клетки, фактори за раст и скелет ⁴². Како PRP и PRF содржи многу тромбоцити. Но, на овој план истражувањата демонстрираат дека модификациите на брзината и времето на центрифугирање го зголемуваат бројот на макрофаги и леукоцити, клетки важни за одбрана на домаќинот и заздравување на оштетените и деструирани ткива. Исто така, докажано е дека тие лачат голем број фактори на раст, вклучувајќи го и трансформиращкиот фактор на раст- β_1 (TGF- β_1), фактор на раст на тромбоцитите (PDGF), фактор на васкуларен ендотелијален раст (VEGF) и фактор на раст-сличен на инсулин-I (IGF-1) способени за понатамошно промовирање на клеточната миграција, пролиферација и диференцијација, битни во регенеративните процеси.

Има многу истражувачи кои го користеле PRP и PRF во пародонталната хирургија за следење на пародонталните регенеративни процеси. Добиени од мегакариоцити или тромбоцити кои се мали неправилни клетки со дијаметар од 2 до 4 микрометри и имаат просечен животен век од 8 до 12 дена. Нивната клучна улога во хемостазата се оценува како природен извор на фактори на раст. Тие создаваат тромбоцитни комплекси кои се од огромно значење за време на процесот на заздравување.

Во зависност од техниката на процесирање, опишани се различни видови тромбоцитни концентрати, вклучувајќи, но не ограничувајќи се на плазма богата со тромбоцити (PRP), чиста плазма богата со тромбоцити (P-PRP), плазма богата со леукоцити и тромбоцити (L-PRP) и фибрин богат со тромбоцити (PRF). Алтернативен метод за добивање на природен аутологен PDGF за прв пат е воведен со употреба на PRP, аутологна концентрација на фактори за раст добиени од типични тромбоцити по центрифугирање⁴³⁻⁴⁵, кои и најмногу се користат во клинички и истражувачки цели.

PRP за првпат е користен во областа на оралната и максиларна хирургија и оттогаш е широко применуван во регенерација дефекти, главно во комбинација со коскени графтови⁴⁶. Додека резултатите од овие студии се малку контроверзни, една од потенцијалните причини за овие наоди се претпоставува дека се должи на употребата на антикоагуланти во подготовката на PRP.

Следејќи ги регенеративните процеси со PRP, некои автори почнале да размислуваат дали PRF, природен тромбоцитен концентрат без употреба на анти-коагуланси, може дополнително да ги подобри клиничките наоди забележани со PRP. Ова свое размислување го преточиле во идеја која понатаму ја развивале очекувајќи позитивни наоди.

Во последните дваесет години, пародонталната терапија постигнала значителен напредок. Во минатото се користеле ресективните методи во пародонталната хирургија како врвни постапки, но денес приматот им припаѓа на принципите на регенеративната техника. За таа цел на пазарот постои голем избор на коскени субституенти кои може да бидат применувани при конзервација и обновување на коската.

Истражувањата покажаа дека примената на автогени, хумани, деминерализирани, суви-замрзнати коски имаат остеоиндуктивен и остеоиндуктивен потенцијал, и како материјали со вакви перформанси може да бидат искористени во регенеративни цели⁴⁷. За разлика од автогените коски, ксеногеничните и алопластичните материјали се комерцијално достапни во неограничени количини и

прилично погодни за користење. Во последните години тие стануваат тренд во пародонталната регенеративна хирургија ⁴⁸⁻⁴⁹.

Според некои автори ⁵⁰⁻⁵¹, употребата на заменската коска (водена коскена регенерација) покажува подобри резултати отколку применуваниот сврзно-ткивен графт, вклучувајќи подобрување на епителниот припој и намалување длабочина на пародонталните џепови.

Во овој контекст биоматеријалите од типот EMD, PRP, PRF и AM, од анимално или хумано потекло, биле интензивно испитувани, проценувани и клинички применувани во пародонталната регенерација во последните неколку децении ⁵²⁻⁵⁸. Известено е дека дериватот на емајл матриксот (EMD) т.н. емдогаин, содржи мешавина од протеини со ниска молекуларна тежина, кои можат да се апсорбираат во хидроксиапатит и колагени фибрили на површината на коренот и на тој начин да предизвикаат создавање цемент.

До пред извесен период, PRF се користел најмногу за решавање на екстракционите рани. Ефектите од неговата примена, позитивните и негативните својства се опишани во многу студии. ⁵⁹⁻⁶²

Главната предност на PRF лежи во неговиот состав. Имено, тој е природен фибрински матрикс, кој може да се користи самостојно, со што се заменува или коскениот субстрат или претставува бариерна мембрана. Неговото индикационо поле е прилично широко, може да се користи како мембрана во водени ткивна регенерација, пополнување на екстракционите рани, PRF или како дериват применет во синусната патологија.

Широко се користи како единствен графт материјал, во корекција на Schneiderian мембраната. Додека стапката на успешност на горенаведените процедури прикажува многу висока бројка ⁶³⁻⁶⁵, пријавени се многу малку компаративни студии. Дополнително PRF може да се комбинира со коскен субстрат при sinus lift augmentation за да се намали целокупното време на лекување ⁶⁶⁻⁶⁹.

Клиничките испитувања покажуваат дека користењето на PRF самостојно или во комбинација со други биоматеријали, води до статистички супериорни резултати во споредба со наодите добиени од коскените графтови или спроведената отворена киретажа при флап интервенциите.

Денес PRF - от се користи во истражувачки и терапевтски цели. Неговата примена е повеќекатна, па покрај досега цитираните ситуации, исто така наоѓа примена и при апликација околу стоматолошките импланти. Се смета дека во овие околности PRF - от би делувал позитивно врз осеинтеграција и би индуцирал побрзо зараснување на

мекоткивните повреди околу стоматолошките импланти. Во овој контекст, PRF може да се користи сосема поволно и безбедно како биоматеријал, кој има ниска цена, и економски лесно прифатлив за пациентите. Покрај другите перформански тој има можност да иницира рано заздравување на меките ткива околу имплантите со што ги потенцира неговите биолошки предности.

Како во западните земји и кај нас примената на PRF во клиничката пракса стана се почеста, иако достапноста на литературата која ја обработува и поддржува неговата употреба сеуште е скромна и ограничена. Имено, долгорочна евалуација на протоколите за неговата примена не се доволно достапни до читателите и интересентите на оваа проблематика. PRF често се користи во комбинација со други коскени субституенти со цел да ја забрза стимулација на коската и создавањето нов коскен матрикс кој ќе го зголеми коскениот субстрат, а со тоа ќе се постигне подобра стабилност на забите. Предностите од примената на PRF-от се јасни. Тие се потпираат на зголемено васкуларно снабдување. Доколку PRF се примени при графт интервенциите, во тој случај се постигнува дополнителна стабилност на графтоот кога се користи во комбинација.

2. Литературен преглед

Развојот на новата технологија овозможи генерација на целосно синтетички, биолошки активна коска која одамна е промовирана во новите клинички испитувања. Во една од студиите ⁷⁰ каде што била дијагностицирана пародонтопатија, по иницијалниот третман, била спроведена хируршка терапија (флап со или без примена на коска) кај пациенти кои имале барем еден пародонтален џеб со дијаметар од $\leq 5\text{mm}$, во најмалку два квадранта. Кај испитаниците одредувани се поедини показатели на пародонталната болест меѓу кои: индексот на плак (PI), папиларно гингивално крварење (PBI) и длабочина на пародонталните џебови (PD) при прв преглед, еден и шест месеци по третманот. Следејќи ги стандардните методи на подготовка, пародонталниот хируршки третман опфатил флап интервенција спроведена кај една група пациенти, а кај втората група покрај флап интервенцијата додадена е коска од типот Maxresorb® (Bottis dental). Анализираниот PI прикажал намалени вредности по еден и шест месеци од интервенцијата. Исто така, била споредена средната вредност на индексот на папиларно крварење (PBI) за двете групи пациенти пред хируршка терапија, еден месец по операцијата и шест месеци подоцна. Резултатите од оваа студија покажаа значително намалување на длабочината на пародонталните џебови кај двете групи пациенти, еден и шест месеци по извршената хируршка терапија. Но, споредување на резултатите помеѓу групите, прикажаа дека не е постигнат значително подобар резултат во втората група, каде што е употребена коскена замена на Maxresorb® (Bottis dental). Сепак, резултатите од ова истражување не се согласуваат со наодите од студијата на Gokhale ⁷¹ каде се евидентирани значително подобри наоди на сите клинички параметри на местата третирани со Bio-Oss TM во споредба со контролните регии.

Дополнително, авторите веруваат и ја истакнуваат потребата од долгорочни клинички студии со хистолошка евалуација на резултатите за подобро разјаснување на патогенетските случувања во регенерација на пародонтално ткивниот комплекс ⁷¹. Евидентната разлика може да се објасни со различните својства на материјалите што се користат во регенеративната терапија за време на третманот.

На пример, во неговото истражување, Chhina ⁷² ги споредува резултатите од третманот користејќи стандардна хируршка интервенција и интервенција на слободен мукогингивален графт. Резултатите од третманот во групата со слободен мукоингивален графт прикажаа подобри ефекти, додека истражувањето на Khashu и сор. ⁷³ по

спроведување комбинирана примена на биоресортивна Atrisorb мембрана и коскен графт не покажал клинички подобри резултати во третманот.

Авторите веруваат дека се потребни долгорочни студии со поголем примерок, кои би биле насочени кон споредување на коскените графтови и комбинацијата на водечката коскена регенерација (GTR) со коскен графт, проследени со хистолошка евалуација на пародонталното лекување.⁷³

Во оваа етапа на претпоставки и очекувања, се докажало дека PRF не само што се разликува од својот претходник поради недостаток на антикоагулантна примена за време на подготовката, туку нешто што е уште поважно е начинот на неговата подготовка. Имено, се открил начин за полесно произведување (потребен е еден циклус на центрифугирање со помалку време, наспроти два циклуса на центрифугирање со PRP)⁷⁴⁻⁷⁶. Авторите во нивните истражувања потенцирале дека постојат три главни додадени предности кои дополнително ја поддржуваат неговата употреба. Прво, PRF содржи мрежа на фибрин која го олеснува создавањето на крвни згрутчувања и потпомага во регенерација на ткивата. Второ, нејзината кинетика на ослободување на факторот за раст се стимулира и појавува побавно во споредба со PRP, и затоа регенерацијата може да се одвива во подолг временски период⁷⁷. И на крај, PRF содржи леукоцити и макрофаги, познати типови клетки вмешани во имунитетот и одбраната на домаќинот. Бидејќи пародонталните дефекти се резултат на инвазија на бактериски патогени, вклучувањето на белите крвни клетки содржани во PRF се претпоставува дека и понатаму може да дејствуваат како бактериска отпорна матрица која е способна да се бори против бактериските патогени.

Прилично популарниот тренд во последниве години е поврзан со развој на тромбоцитниот фибрин (PRF), кој првично е воведен во 2001 година⁷⁷⁻⁷⁸. Оттогаш, забележан е брз раст во користењето поради 100% природен извор на аутологен извор на фактори за раст добиени со релативно низок материјален издток. PRF значително се разликува од претходните тромбоцитни формулации, вклучувајќи плазма богата со тромбоцити (PRP) и рецептори за раст на тромбоцитите (PRGF) со тоа што тој не содржи анти-коагуланти формирајќи фибрински тромб за време на процесот на центрифугирање. Тој не претставува течност и аплициран во дефектите делува како тромб кој содржи бројни аутолошки фактори на раст. PRF може да биде исечен на мали парчиња и во комбинација со различни коскени биоматериали или материјали за пресадување, може да бидат користени како бариера мембрана во GTR или при GBR процедурите. Тој нуди бројни предности во споредба со традиционално применуваните колагени мембрани

бидејќи содржи автологна фактори за раст, како и живи имунолошки леукоцити, битни за регенерацијата. Овие клетки се борат против влезните патогени микроорганизми и затоа стапката на инфекција може да се намали на минимум ⁷⁸. Поради овие причини, PRF мембраните имаат предност да бидат аплицирани во коскените дефекти во устата без многу страв од контаминација поради изобилие на домаќински имуни клетки способни за неутрализација на патогени со потекло од и надвор од устата.

Една од најважните интервенции која се препорачува во овој домен е водената ткивна регенерација (GTR/GBR). Станува збор за хируршка процедура која е во насока на обнова на пародонталните ткива. Со примена на оваа метода некои ограничувања кои постојат при широко применуваната конвенционална терапија, т.е. флар интервенцијата, може да бидат надминати. За постигнување посolidни и позадоволителни ефекти во пародонталната хирургија се применуваат различни третман процедури кои вклучуваат употреба на коскена замена од различно потекло (автотрансплантати, алографти, и алопластични материјали) ⁷⁹⁻⁸⁰.

Од приложената литература може да се заклучи дека овој коскен субституенс (PRF) наоѓа голема примена во пародонтологијата и оралната хирургија, посебно кога е потребно да се искористи неговиот регенеративен капацитет.

Една од многуте можности за примена на PRF во последниве години е покривање на корените. Бидејќи се покажало дека PRF дејствува подиректно врз регенерацијата на меките ткива, различни клинички студии се фокусираше за примена на PRF-от во мукогингивалната хирургија. Повеќе од десетина рандомизирани клинички студии го дискутирале потенцијалот на PRF врз мекоткивните дефекти на Милер Класа I и II и дошле до различни, прилично нехомогени искуства ⁸¹⁻⁸⁴.

Два извештаи дополнително ги покажаа предностите на PRF во менаџирање на болката и епителизација на палаталните донорски ложи на CTG ⁸⁵. Сепак, едно од ограничувањата за примената на PRF е стабилност на кератинизираната лигавица кога се споредува со CTG со текот на еден точно дефиниран временски период ⁸⁶

Поради тоа, останува неопходно да се користи KTG (сам или во комбинација со PRF) за пациенти со тенки ткивни биотипови или рецесии од Милер класа III, каде што рецесијата се протега до мукогингивалната линија.

Друго поле на истражување на PRF-от е неговата примена во пародонталната регенерација. Поточно неговата апликација и следење на ефектите врз инфракоскените дефекти и фуркационите дефекти. Бидејќи PRF може да се користи како безбеден метод за ткивна корекција, без големо финансиско оптеретување т.е. материјалниот трошок на

пациентот е скоро сведен на минимум, многу истражувачи, лекари и стоматолози во приватните и сопствените ординации се обиделе да го користат како прилично погоден материјал за регенерација на пародонталните дефекти.

Во овој момент многу резултати од рандомизирани клинички испитувања се достапни за споредба на PRF-от наспроти применуваниот дериват на емајл матриксот (EMD) ⁸⁷.

Овие извештаи покажаа значителни подобрувања во намалување на длабочината на пародонталните џепови, како и корекција на нивото на епителниот припој кај пациенти каде е користен PRF. Слични позитивни резултати, исто така, се добиени и при третирање на фуркациите ⁸⁸⁻⁹¹.

И покрај сето ова, многу малку истражувања се осврнаа на вистинскиот потенцијал на PRF применет во процедурите за коскена регенерација, поради што станува неопходно да се иницираат многу понатамошни истражувања.

Во суштина тромбоцитната плазма (PRP) и плазма богата со фибрин (PRF) се две генерации на тромбоцитни концентрати (PCs), соодветно, добиени по обработка на аутологна крв, најчесто преку центрифугирање. Подготовката на *Platelet Rich Plasma PRP* (првата генерација) бара антикоагуланти во моментот на собирање на крвта. Во овој случај се додава говедски тромбин и калциум хлорид кога се употребуваат во форма на гел. Спротивно на тоа, тромбоцитната плазма богата со фибрин (PRF), (втората генерација), многу поедноставно се подготвува, и центрифугирањето може да се изведе без никакви адитиви. Двете, PRP и PRF содржат високо концентрирани фактори на раст како што се трансформиращки фактор на раст (TGF- β), фактор на раст на тромбоцитите (PDGF), васкуларен ендотелен фактор на раст (VEGF), фактор на раст сличен на инсулин, фактор на епителен раст (EGF), и фактор за раст на фиброластите (FGF- β), со тромбоцити како богат извор. Сите овие го фаворизираат потенцијалот за зајакнување на заздравувањето на раните и репарација на пародонтот преку модулирање на неоангиогенеза, клеточна пролиферација, миграција, диференцијација и други клеточни функции. Истражувањата покажаа дека TGF- β 1 и VEGF-A делуваат синергистички и може да промовираат остеобластична диференцијација на стромалните клетки од коскената срцевина.

Покрај тоа, VEGF има моќ да ја зајакне BMP2-индуцираната коскена формација преку регулирање на ангиогенезата ^{69, 70}. И покрај фактот дека литературата е богата со статии кои ги проценуваат ефектите на биоактивните материјали за пародонталниот хируршки третман, резултатите се несоодветни, хетерогени и тешко е да се споредат

клиничките ефекти поради различните форми на комбинации на биоактивни материјали.

Во една од студиите направен е системски преглед и спроведена е мета-анализа со цел да се проценат и споредат клиничките резултати добиени од EMD, PR, PRF и AM во комбинација со деминерализирани замрзнувања на коскени алографти (DFDBA) кај пациенти со пародонтални инфракоскени дефекти. Искуствата од овие анализи би можеле да имаат некое водечко значење за промовирање стратегија на примена на дополнителни биоактивни материјали во третманот на пародонталната болест. Наодите од мета-анализата покажаа дека и PRP и PRF позитивно влијаеле врз корекција на клиничкиот атачмен (CAL) и намалување длабочина на пародонталните џепови (PPD). Сепак анализите во истражувачкиот примерок каде е применет PRF резултирал во значително подобра добивка на CAL. Покрај тоа, примената само на PRF покажа статистички значајна разлика во споредба со DFDBA и MD. Иако, PRP и PRF се крвни екстракти збогатени со тромбоцити и различни фактори за раст, кои истовремено се и високо концентрирани, двата крвни деривати покажуваат различни биолошка активност. Токму нивните механички својства се должат на нивните различни пристапи за подготовка ⁷¹. Плазма богата со тромбоцити (PRP) е аутологна плазма која е збогатена со тромбоцити и леукоцити, покрај факторите за раст, цитокините, говедскиот тромбин и антикоагулантите ^{72,73}.

За подготовка на PRP, целата крв со антикоагуланти треба да се центрифугира двапати. При првото центрифугирање, се добива плазма сиромашна со тромбоцити во горниот слој, жолтиот дел е во средина и неколку црвени крвни зрнца внимателно се пипетираат. Потоа постапката продолжува со повторно центрифугирање со цел да се добие среден слој. Тоа е PRP кој е течен ^{74,75}. Во споредба со PRP, подготовката на PRF е многу полесна бидејќи не треба дополнителни антикоагуланти и хемиски активатори. Во поново време, втората генерација на тромбоцитни деривати, наречена плазма, богата со фибрин (PRF), се користи во регенеративната медицина и стоматологијата ⁷⁶⁻⁷⁸.

PRF се произведува со бавно центрифугирање на крвта и содржи голем број тромбоцити и леукоцити, покрај густот фибрински матрикс. По центрифугирањето, PRF, како фибрински тромб, се добива во средината на епруветата, кој е подготвен за употреба. За разлика од PRP, PRF содржи повисока концентрација на фактори за раст и протеини, кои се ослободуваат побавно. Оваа специфична структура се должи на тридимензионалната архитектура на адхезивните гликопротеини во фибринот.

Покрај тоа, PRF е обезбеден со антимикробни и антиинфламаторни својства кои потекнуваат од концентрираните леукоцити заробени во фибринската мрежа ⁷⁸.

Кај голем дел од истражувачите, лекарите и сите други чиј интерес се токму пациентите со инфракоскени пародонтални дефекти, се поставува прашањето каков е ефектот од користење графтови збогатени со PRF врз клиничкиот и радиографскиот наод ?

Водената ткивна регенерација (GTR) вклучува поставување синтетички и природни бариери т.н. мембрани и биоактивни материјали со цел стимулација на регенерацијата на алвеоларната коска во третманот на пародонталните коскени дефекти ⁷⁹⁻⁸³. Во бројни рандомизирани контролни испитувања (RCTs) утврдено е дека употребата на биоразградливи GTR материјали, заедно со Open flap Debridement (OFD), резултираат во супериорни наоди ⁸⁴⁻⁸⁵. Поради неговите регенеративни способности, хуманото потекло и отсуство на фактори за раст кај животните, PRF се користи при многу стоматолошки интервенции во регенеративни цели и заздравување на лезиите ⁸⁶⁻⁸⁷. Сепак, резултатите од оваа студија укажаа на фактот дека PRF не успеа да прикаже дополнително поволен ефект врз коскената регенерација. Меѓу истражуваните четири биоматеријали, само PRP позитивно влијае врз понатамошната коскена деструкција која е евидентирана рендгенолошки. Во едно од истражувањата регистрирани се разлики во факторот на раст помеѓу PRP и PRF ⁸⁸. Така, резултатот од оваа анализа може да се протолкува дека дополнителната употреба на PRP заедно со конвенционалните процедури применети при графт интервенцијата може да биде поповолна за корекција на коскените дефекти. Сепак, многу студии покажаа позитивно влијание на PRF врз коскената добивка ⁸⁹⁻⁹⁰. Во суштина аутологна плазма деривати се користат во медицината и стоматологијата поради нивните регенеративни способности ⁹¹⁻⁹².

Ова значи дека, единствена предност на PRF над конвенционалните плазма деривати, како што е PRP, е фактот што не содржи никакви деривати од говеда или забрзувачки агенси ⁹³. Покрај тоа, PRF е концентрат кој поедноставно се подготвува и релативно е ефтин. Поради присуство на леукоцити, PRF, исто така, се покажа дека поседува антибактериски својства кои поволно влијаат врз стабилизација на пародонтот ⁹⁴. Оттука, не е изненадувачки што значително подобри клинички и рендгенолошки подобрувања се забележани кога PRF е споредувани само со ORD ⁹⁵⁻⁹⁶. Намалувањето на длабочина на пародонталните џебови по третманот може да се објасни само со присуство на фактори за раст присутни во PRF. Сепак, не е забележана разлика помеѓу ефикасноста и регенеративниот потенцијал на PRP и PRF, иако претходните студии *in vitro* покажаа супериорни резултати од PRF тестирани со остеобласти на стаорци во споредба со PRP ⁹⁷.

PRF, додаден како концентрат при отворена флап киретажа, дава подобри резултати во споредба само со применетата отворена киретажа. Регенеративниот потенцијал на тромбоцитната плазма богата со фибрин, резултира со поуспешна регенерација на пародонталните коскени дефекти. Покрај тоа, PRF применет при графтовите може да го зголеми регенеративниот потенцијал на донорската ложа.

PRP, PRFG и L-PRF биле тестирани како замена за сврзно ткиво ⁹⁸, како материјал во третман на синусните ⁹⁹, и како бариера мембрана за пародонтална регенерација ¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Меѓу другите својства тромбоцитно добиени концентрати се покажале како битни елементи кои го подобруваат статусот на меките ткива, кои истовремено, индиректно може да создадат подобра средина за коскена добивка. Сепак, во моментот се промовираат неколку различни концентратни производи без целосно разјаснување на фактот која е идеалната компонента или концентрација на материјалот за да се добие најдобар резултат. Некои истражувачи дискутираат за решетката што е создадена од фибрин како клучна компонента на PRP, веројатно одговорна за голем дел од нејзините својства ¹⁰². Студиите во оваа област посебно се препорачуваат за заинтересираните на оваа проблематика. Идеален и најпосакуван резултат е повраток на изгубените пародонтални ткива.

Неколку хируршки техники се промовирани во обид да се поттикне регенерирацијата на пародонталните ткива, вклучувајќи ја водената ткивна регенерација (GTR), коскениот графт (BG) и употреба на дериватите на емајл матриксот (EMD). Се покажа дека сите овие интервенции имаат потенцијал да учествуваат во процесите на регенерација. ¹⁰³

Графт техниките може да вклучат автогено коскено пресадување, деминерализирани алогرافти на коска (DFDBA), материјали од анимално потекло (ксенографт) и синтетски материјали за коскен графт (алопластични маси како и хидроксиапатит). Пародонталната регенерација посредувана од EMD се базира на поинаков концепт. Се верува дека EMD кој се користи при третман во пародонталните лезии учествува во стимулација на коската и овозможува појачана потпора на забите ¹⁰⁴.

Емајл матриксот составен од голем број протеини, од кои 90% се амелогенини. Се верува дека таквите протеини овозможуваат формирање нов епителен припој. Единствениот комерцијално достапен производ со користење EMD се нарекува Emdogain®. Првично, производот се состоел од EMD и раствор пропилен гликол алгинат кој морал да се меша пред употреба. Со цел да се заштеди време и да се поедностават постапките за користење подготвен е Emdogain гел. Мултицентричната

анализа не покажала разлики во составот и својствата помеѓу оригиналниот EMD и новата формулација на гел за Emdogain ¹⁰⁵.

EMD е достапен како биолошки пародонтолошки регенеративен материјал во изминатите децении. Неговите ефекти биле екстензивно евалуирани и споредени со оние на отворената flap киретажа (OFD) како и други хируршки процедури, меѓу кои и коскениот графт, GTR или комбинирани третмани за решавање на инфракоскените дефекти.

Истражувањата покажуваат дека EMD иницира ангиогенеза на хуманите микроваскуларни клетки, како и пролиферација во пародонталните џебови ¹⁰⁶. Употребата на Емдоган е проучувана во различни области на пародонтологијата, главно како инфракоскени и фуркациони дефекти, така и во решавање на постоечката рецесија. Кога е испитувана ефикасноста на EMD во третманот на инфракоскени дефекти, досега најголемата студија покажува дека EMD обезбедува позитивен тераписки ефект при зголемување на CAL и намалување на длабочината на пародонталните џебови ¹⁰⁷. Сепак, во споредба со GTR, резултатите од последните истражувања не ја потврдиле разликата помеѓу двете методи ¹⁰⁸. Од друга страна, за немногу длабоките инфракоскени дефекти, се чини дека повеќе е од корист GTR преку комбинирана примена и додаток на EMD¹⁰⁹.

Во моментот сме на прагот на нови истражувачки и научни сознанија. Имено, се испитува употребата на EMD во различни области на полето на имплантологијата, како што е решавање на синусите и третман на дефектите при перимиплатитис ¹¹⁰⁻¹¹¹. Сепак, улогата на EMD и понатаму останува контраверзна. Мнозинство од студиите покажуваат дека речиси и да нема предност на EMD кога се користи заедно со материјали за коскена замена (на пример, минерали од коскената маса, нанокристален хидроксиапатит и бифазен калциум фосфат). Во согласност со овие резултати, анализата прикажува дека не се пронајдени статистички разлики во клиничките ефекти помеѓу EMD, комбинирани само со DFDBA и DFDBA. Истражувањето *in vivo* евидентирале дека EMD има ограничена способност да предизвика формирање на коскен субстрат. Наспроти овие резултати во другите две добро контролирани анимални испитувања, EMD, исто така, се покажал дека е неостеоиндуктивен ¹¹²⁻¹¹⁵.

Рекомбинантниот фактор на раст на хуманиот тромбоцит-BB (rhPDGF-BB) - rhPDGF-BB претставува еден од најшироко изучените фактори за раст во областа на пародонтологијата. Нејзината ефикасност е демонстрирана и во регенерација на тврдите и меките ткива во текот на последните децении. Конкретно, докажано е дека PDGF-BB е

вклучен во заздравување на лезиите кој го стимулира потенцијалот за регенерација на пародонталните ткива ¹¹⁵.

Денес се познати три различни форми на PDGF: PDGF-AA, PDGF-AB и PDGF-BB. По цврсто или меко ткивно оштетување, PDGF ослободува крвни тромбоцити што се врзуваат за специфични рецептори на клеточната површина. Како последица на тоа, се јавува подобрување во процесот на заздравување на лезиите со помош на хемотакса и митогенеза ¹¹⁶⁻¹¹⁷. Бројни анимални и хумани студии покажаа свој потенцијал за репарација на пародонталните ткива и периимплантитисите ¹¹⁸⁻¹²⁴. Накратко, студиите на животни покажаа дека PDGF може да промовира коскена стимулација кај пародонталните дефекти кај кучињата. Дополнително, понатамошни студии го испитале потенцијалот на PDGF околу стоматолошките импланти, заклучувајќи дека примената на PDGF / IGF резултирала со значително зголемување на процентот на коскено пополнување и контакт со коска и имплант. Слично на тоа, студиите каде е испитуван потенцијалот на PDGF во регенерација на коскениот супстрат покажаа поголема регенеративна моќ на коските кога PDGF се користи во комбинација со графт техника.

Од друга страна, хуманите студии го поткрепуваат ветувачкиот потенцијал прикажан во студиите *in vitro* и анималните студии ¹²⁵⁻¹²⁶. Иако FDA го одобрувал PDGF само за лекување на дефекти поврзани со пародонтални заболувања (на пр., инфракоскени дефекти, фуркации и рецесии), ефикасноста на овој биолошки агенс бил користен во имплантологијата и во одредени процедури во решавање на синусите ¹²⁷ и процедури за зачувување на гребенот ¹²⁸.

Севкупно, резултатите покажуваат поголема ефикасност во третирање на коскените дефекти, намалување на времето за заздравување и подобрување на процесот на регенерација.

Покрај досега многу користени материјали за оваа цел биле посочени и амнион-хорионските мембрани со слично влијание врз веќе испитуваните структури.

Имено, амнион-хорионските мембрани исто така се користеле при корекција на алвеоларните гребени и максиларната синусна мембрана ¹²⁹⁻¹³⁰.

Серија случаи покажаа позитивни резултати на GTR со амнион-хорионската мембрана како бариера. Сепак, од резултатите на оваа анализа, може да се заклучи дека АМ не покажа статистички значајност на разликите на вредностите кои се однесуваат на клиничките ефекти, освен за зголемување на CAL во третманот на инфракоскените дефекти. Во рамките на ограничувањето на оваа анализа, се покажа дека PRF врши најзначаен дополнителен ефект врз заздравувањето на ткивото, додека PRP покажува уникатно влијание врз реконструкцијата на ткивото во третманот на пародонтот.

Од примената на EMD и AM може да се очекува мал дополнителен позитивен ефект. Поради тоа, се чини разумно да се сугерира дека автологна PRF/PRP може да се земе како посакувана можност за промовирање на пародонталната регенерација поради докажаните добри биолошки ефекти, ниски материјални трошоци и едноставна подготовка.

Сепак, за дефинитивен став потребна е стандардизација на протоколот за подготовка и примена на PRF/PRP за да се добие оптимален ефект во процесите на регенерација.

Во една компаративна анализа која се базира на спроведена регенеративна пародонтална хируршка интервенција, измерените вредности за клиничките и радиографските параметри по однос на длабочината на пародонталните џекови, гингивалната рецесија и просечниот губиток на клиничкиот атачмент, укажува на значително редуцирани вредности по третманот кај двете групи третирани со Bio-Oss и Emdogain, по 6 и 12 месеци. Генерално, споредбата помеѓу двете групи укажала на сигнификантна разлика.

Но, во однос на подвижноста на забите по 6 месеци е евидентирана сигнификантност, додека пред третманот и 12 месеци потоа, не е евидентирана статистичка значајност на разликите на вредностите ¹³¹.

Сепак на крај од своето истражување авторот заклучува дека според клиничките наоди и статистички анализи примената на Bio-Oss комбиниран со Emdogain како биолошки фактор во склоп на регенеративниот пародонтален третман се споредливи од аспект на евалуираните клиничките и радиографски параметри за пародонтално здравување. Употребата на Emdogain како дополнување на Bio-Oss резултирал во редукција на сондираната длабочина на пародонталните џекови, помали последици во однос на рецесија на гингивата на третираните заби, подобрување на клиничкото ниво на епителниот припој, намалена подвижност на забите и подобро постоперативно оздравување на лезијата по хируршкиот третман ¹³¹.

Во суштина, пародонтот е интегрирана, функционална единица на повеќе ткива кои што го опкружуваат и го поткрепуваат забот. Тоа се цементот (CM), периодонталниот лигамент (PDL) и алвеоларна коска (AB). Долги години наназад, за да се зголеми потпората на пародонтално заболениот заб, се применуваат разни оперативни техники и биоматеријали почнувајќи од мембрана за водена ткивна регенерација (GTR), што во моментот претставува златен стандард во стоматолошката пракса ¹³².

Технолошките можности на овој план се во постојан подем. Неодамна, различни биоматеријали беа подготвени во форма на решетка (скеле) кое наоѓа примена во

процедурите на ткивниот инжинеринг за да се олесни обновување на оштетените пародонтални ткива ¹³³⁻¹³⁴. Впрочем, неговата улога е повеќекратна. Може да послужи како физичка подлога- битна потпора за заздравување на пародонталното ткиво, но и како повеќефазниот биоактивен систем за водење на интегрирана регенерација на пародонтот. Достигнувањата на овој план, дизајнирани за регенерација на пародонталното ткиво и нивната ефикасност се тестирани во ин витро и ин vivo истражувања.

Истовремено, евидентирани се добрите и лошите страни, предностите и негативностите на различните биоматеријали и параметри, имплементирани за регенерација на пародонталното ткиво, вклучувајќи ги и идните перспективи на новодизајнираните структури ¹³⁴.

Крајната цел на третманот на пародонтот е да се одигра хармонична регенерација на пародонталните ткива, при што на CM, PDL и AB се случуваат процеси на истовремено создавање правилни позиции на влакната во PDL кои се ориентирани надолжно помеѓу CM и AB.

Гледано, од етиопатогенетски аспект, пародонтопатијата е иницирана од предоминантно анаеробна бактериска инфекција, каде патохистолошки е евидентирана зголемена инфилтрација од неутрофили и макрофаги, активирање на остеокласти наспроти сигнализацијата на RANKL, проследено со ресорпција на коските ¹³⁵. Сепак, клиничките ефекти од примена на овие понови техники резултираат во поинаква форма на заздравување, т.е. прицврстувањето финализира често со долг припоен епител на коренските површини. Долгиот припоен епител не може да обезбеди сигурен припој, ниту пак има способност да ги заштити длабоките пародонтални ткива. Напротив, неговата улога е инфериорна.

Затоа, во вакви ситуации рецидивите се чести, заболувањето набргу ќе се повтори особено, ако пациентите ја занемарат контролата на плакот или ако имуниот одговор на домаќинот е несоодветен т.е. инхибиран.

Со цел да се надмине овој проблем, се појавила потреба за регенеративна пародонтална терапија. Во минатото, процедурите на коскено графтирање честопати се изведуваа како регенеративна терапија, но коскениот графт сам не го спречува создавањето на долгиот припоен кој е воедно и главниот компромитирачки фактор ¹³⁶. Затоа, методот на GTR, кој долги години се користеше (во последните 30 години), го применуваше принципот на инхибиција во процесите на регенерација на пародонталното ткиво, онаму каде што не е потребно.

Во инженерството на ткива, скелетите главно служат како подлога за прицврстување на клетките, раст на ткивото, како и почетна структурна потпора ¹³⁷. Во GTR, неразградивите или разградиви мембрани служат за контактна инхибиција на растот на епителот, што за возврат овозможува релативно бавно (4-6 недели) заздравување на пародонталното сврзно ткиво и PDL. Сепак, понапреднатата пародонтопатија може да го влоши очекуваниот резултат од применетата GTR со неочекувани компромитирачки фази во процесот на заздравување на PDL клетките, попречувајќи го имуниот одговор на домаќинот, но и предизвикувајќи процеси на сериозно денатуризирање на CM ¹³⁸.

Скелетите што се користат за регенерација на пародонталните ткива можат да обезбедат нов контакт што овозможува навремена миграција на клетките во пародонтални дефекти, проследено со промовирана регенерација ¹³⁹. За понатамошно олеснување на миграцијата на клетките и раст на ткивото, вклучени се различни типови биоактивни субстанции, пред сè фактори на раст (GF) и цитокините ¹⁴⁰⁻¹⁴². Според досегашните сознанија, нема експериментални податоци што сугерираат пародонтално заздравување со посредство на скеле толку брзо како GTR. Доказите се уште се предвремени што укажуваат на тоа дека пародонталното лекување со посредство на скеле е споредливо со постапката која се применува при GTR.

Повеќето претходни студии со биоразградиви скелиња се фокусираа на водената ткивна регенерација на CM и PDL ¹⁴³⁻¹⁴⁴.

Cho и сор.¹⁴⁴ објавија дека структурата на ткивата слична на CM се формира на површината на дентинот кога се инкубира со PDL матични - прогениторни клетки (PDLSC) засадени во 3D полиња (ε-капролактонски), PCL скелиња со фактор на раст на сврзното ткиво (CTGF), коскени морфогени протеини 2 и 7 (БМП-2 и БМП-7) ¹⁴⁵.

Напредувајќи во ова поле Chen и сор.¹⁴⁵ измислиле електрофан мултифазен скелет кој се состои од PCL, колаген тип I (COL-I) и rhCEMP1 / ACP што промовира формирање структура слична на CM кога се всадува во калварија на стаорци со PDLSC во период од 8 недели ¹⁴⁶.

Park и сор.¹⁴⁷ извршиле поткожна имплантација на микро и макропорозни двофазни блокови на калциум (MBCP) засадени со претходно третирани PDLSC на BMP-2 во имунокомпромитирани глупци. По 4 недели, групата пред третман на BMO-2 покажала формирање минерализирано ткиво интегрирано со влакнести структури.

Целта на пародонталниот третман е да се контролира инфекцијата и да се реконструираат структурите и функциите на пародонталните ткива. Начините на кои тоа

се постигнува се прилично разнолики, но и ефектите се разликуваат во зависност од техниката, и типот на биоматеријалот кој се аплицира ¹⁴⁸.

Сепак, помеѓу клиничарите останува копнежот кој се очекува при обновување на пародонталниот апарат со истовремено формирање на комплекс коска-PDL-цемент ¹⁴⁹. Испитувањата докажале дека остеогениот процес може малку да претходи на диференцијацијата на цементот и влакната. Она што претставува главен предизвик да се постигне во некоја лабораторија е PDL цврсто да се прилепи на новоформираниот цемент и алвеоларната коска ¹⁵⁰.

Постигнувањата во ткивната регенерација од ден на ден се зголемуваат и напредуваат во сите области, па и во пародонтологијата. Stem клетките наоѓаат своја примена во пародонталните регенеративни процеси, кои се опишани и објавени во неколку статии.

Во повеќе научно истражувања опишана е примената на матични клетки при регенерација на пародонталното ткиво ¹⁵¹ водена регенерација на ткивото (GTR), примената на разни GTR мембрани ¹⁵² или пак природните графтови и синтетичките биоматеријални скелиња за корекција на пародонталните инфракоскени дефекти ¹⁵³ кои имаат регенеративен потенцијал.

Сепак, сè уште се потребни испитувања, многу истражувачки постапки, како и систематски преглед на патогенетските случувања во обновувањето на сите три типа пародонтални ткива и истовремена регенерација на целиот комплекс на коска-PDL - цемент.

Во поново време, се повеќе истражувања се фокусираат на примена т.е. трансплантација на егзогени матични клетки и мобилизација на ендогени матични клетки. Во нив се вбројуваат апсорбирачки, инекциони, генски материјали, коскени графтови ¹⁵⁴, матични клетки ¹⁵⁵ и слоевити биомиметички технологии за регенерација на комплексот коска-PDL-цемент.

Досегашните користени методи се повеќе се заменуваат со нови технолошки можности кои опфаќаат матични клетки, примена на био-мимитички решетки кои ветуваат значително подобра регенерација на пародонтот коска-лигамент-цемент, вклучувајќи ги тврдите и меките ткива. Овие методи прикажуваат применливост во многу подрачја и области меѓу кои примарно во оралната и максилофацијалната регија.

Коскените графтови имаат извонредна можност за примена во третманот на мекоткивните дефекти, но не сите графтови се идентични, ниту нивната применливост. Така, коскените графтови генерално се делат во четири групи ¹⁵⁶⁻¹⁵⁷. Прво, автогени

коскени графтови кои обично се сметаат за „златен стандард“ и идеална замена за коска.¹⁵⁸ Клиничките апликации, на овој план покажаа дека со нивна примена се добиваат нови прицврстувања на коската и сврзното ткиво. Второ, широко препознатливи и користени се алогените коскени графтови¹⁵⁹, вклучително и алогографт на коски кои се замрзнуваат и деминерализирани коскени алогографти кои имаат различен начин на обработка. Трето, применуваните се долгогодишните тренд коскени субституенти, кои се користени како ксенографти, на пример, Bio-Oss¹⁵⁹.

Во една студија истражувани се ефектите од користењето на титаниумска мрежа заедно со Bio-Oss. Радиографските анализи покажаа дека е добиено зголемување на вертикалната коскена димензија и буколабијалниот гребен од 2,86 mm. Дополнително спроведената хистоморфометриска анализа покажала дека за 36,4% постои коскена добивка по спроведената интервенција, која клиничарите ја коментираат како извонредно солиден резултат¹⁶⁰. На пазарот се појавува и четврта група графтови т.н. синтетички алопластични материјали, на пример, хидроксиапатит (НА)¹⁶¹⁻¹⁶³, трикалциум фосфати (TCP)¹⁶⁴, калциум-слоевит-полимер од полиметил метакрилат и хидроксиетил метакрилат (RMMA и NEMA) полимер како и биоактивно стакло¹⁶⁶.

Инјекционо апсорбирачки скелиња биле развиени за апликации на инфракоскените дефекти, очекувајќи регенерација на коскениот субстрат¹⁶⁷⁻¹⁶⁸. Меѓу нив, цементите на калциум фосфат (КРК), облик на прашоци од калциум фосфат се мешаат со течност и формираат паста, чија апликација била едноставна и лесно достапна во дефектите¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Пастата може да се инјектира во местото на коскениот дефект, се зацврстува на местото на апликација, со цел да се формира скеле (решетка), преку реакција на растворување на 37°C¹⁷¹. Сеидбата на клетките на порозното скеле CPC во испитуваната студија резултирала во релативно слаба ефикасност по засадување и просечна пенетрација на клетките во скелето. Авторите регистрирале дека не е изводливо директно мешање на клетките со пастата поради стресот при мешањето, јонските размени и рН варијациите за време на поставувањето на пастата. Дефинитивната констатација е дека CPC штетно се одразиле на клеточната популација¹⁷². Затоа, за да се надмине овој несакан ефект, бил развиен систем за испорака на алгинат-микрофибри или микрозрнести (Alg-MB/MF) што може да апсорбираат и да инјектираат матични клетки, кои што ги заштитуваат капсулираните матични клетки за време на мешање и инјектирање на пастата CPC¹⁷³. Истовремено оваа технологија ја поддржува норманата функција на клетките, ја стимулира пролиферацијата и диференцијацијата на клетките, и

појавата на микробразди кои се деградираат на 3-4 дена и ги ослободуваат капсулираните клетки ¹⁷⁴⁻¹⁷⁵.

Во една неодамнешна студија ¹⁷⁶, биле истражувани и следени шест типа матични клетки: човечки коскени мезенхимални матични клетки (hBMSC), матични клетки на човечки забни пулпи (hDPSC), ¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ MSC на папочната врвца на човекот (hUCMSC), MSC добиени од ембрионални матични клетки (hESC-MSC), иницирани и активирани од човечки плурипотентни матични клетки-MSC, добиени од коскена срцевина (BM-hiPSC-MSC) и од кожата (FS-hiPSC-MSC). Овие субстрати биле капсулирани во хидрогелни микрофибери и микрозрнца внатре во CPC за инјектирање. Сите горе наведени клетки добро се размножувале и остеодиференцирале, покажувајќи висок израз на остеогени гени на 7 ден од стимулацијата.

Клеточните синтетизирани минерали на коскениот матрикс биле подобрени со зголемување на времето на културата, што укажува на одлична способност за обновување на коските, кои по својата сличност се доближуваат до златно-стандардните hBMSC ¹⁷⁹. Следно, со вградување на hBMSC-капсулирана Alg-MB-CPC паста во коскена маса за регенерација на коските кај стаорци, конструкцијата покажала потентна способност за создавање ново коскено формирање.

По 12 недели, од интервенцијата било евидентирано дека на површината на коскениот дефект формиран е остеоген мост, кој имал многу слична површина како новата коска од $42,1\% \pm 7,8\%$ ¹⁷⁵. Затоа, конструкцијата за којашто истражувачите верувале дека може да се апсорбира, да се инјектира и да носи товар, матични клетки-MB, MF-CPC била силно ветувачка компонента чија крајна цел била значително подобрување на регенерацијата на коскениот супстрат и регенерација на пародонтот ¹⁷¹.

Другите хибридни полипрепарати (етилен гликол), ко-пептидни хидрогели може да бидат прилагодени на барањата во *in situ* гелот, што создавала можност за алтернатива на инекциона апликација. Овој нов хидрогел имал ветувачки апликации во ендогената регенерација, што според научниот кадар чије поле на интерес е регенеративната пародонтална хирургија претставува поажурирана терапевтска стратегија ¹⁸⁰.

Базирајќи се на сите дсегашни применувани техники и биоматеријали кои се користат во услови кога е потребна регенерација на пародонтот, за сите заинтересирани клиничари се отвораат многу можности. Започнувајќи од постарите, историски воведени методи, па се до најновите примената на stem клетките, како една од терапевтските можности кои може да бидат избор на терапевтот.

Но, не секогаш желбите се паралелни со можностите, оттука изборот зависи од многу фактори, меѓу кои достапноста на одредени субституенти, но и од обученоста на терапевтот за примена на сите овие расположиви субституенти. Пародонтолозите знаат дека иднината во решавање на инфракоскените дефекти е регенеративната пародонтална хирургија, па затоа таа секојдневно се повеќе се развива, модифицира и применува според капацитетот и можностите на институциите кога станува збор за развиен здравствен систем, или индивидуално во зависност од интересот и финансиската поткрепа на поединецот.

3. Цел на трудот

Врз основа на сопствениот интерес, богатата литература и опсежните анализи на оваа тема оформени се целите на ова истражување:

1. Да се оцени остео-стимулаторниот и регенеративниот ефект на 4MATRIX коскениот субстиуент кај инфракоскените дефекти кај напреднатата пародонтална болест преку проценка на мерливи клинички параметри.
2. Да се спореди нивото на регенерација на коската кај инфракоскените дефекти при пародонталната болест по примена на вештачка коска од тип 4MATRIX со и без додавање на PRF.
3. Да се регистрира количината на коскената добивка по примена на гореспоменатите материјали во двете состојби преку примена на CBCT.
4. Да се одговори дали постои корекција на длабочина на пародонталните џекови по индивидуална примена на 4MATRIX и по комбинирана примена на 4 MATRIX со PRF.
5. Да се проследи ефектот по примена на двата субституента, во двете состојби врз клиничкиот атечмен кај пациенти со инфракоскени пародонтални џекови.
6. Да се компарираат индексните вредности (GI, BOP) по примена на 4MATRIX и 4MATRIX+PRF кај пациенти со напредната клиничка форма на пародонтопатија.
7. Да се одговори дали примената на PRF како дополние на 4MATRIX резултира во поттикнување на регенеративната моќ на коската.

4. Материјал и метод на работа

За реализација на поставената цел спроведено е клиничко и радиолошко испитување. Студијата е реализирана во Универзитетскиот Стоматолошки Клинички центар во Приштина, на Клиниката за парадонтологија и орална медицина во Р.Косово.

I- Материјал

Во студијата се вклучени системски здрави пациенти, од двата пола на возраст од 25-50 години. Вкупниот број џебови кој го сочинува истражувачкиот примерок е 60 инфракоскени пародонтални џебови во двете групи.

Секој пациент кој е вклучен во студијата известен е усно и писмено за текот на студијата пред да потпише согласност за волонтерско учество во истата. Доброволното учеството на пациентите во студијата е потврдено преку писмена согласност, потпишана на формуларот за согласност кој е креиран за секој пациент поединечно, учесник во студијата.

Спроведување на студија и постапките кои што е потребно да бидат преземени за нејзина реализација, се одобрени со добиена писмена согласност од Етичката комисија на Стоматолошкиот факултет во Скопје, со претходно одобрение за изработка на оваа тема од Етичката комисија при УСКЦ во Приштина, Р. Косово, врз основа на која Етичката комисија на Стоматолошкиот факултет во Скопје при УКИМ, го разгледа поднесокот и дефинитивно ја одобри неговата изработка со писмено одобрение упатено до кандидатот и институцијата.

Кај пациентите кои се дел од оваа студија дијагностицирана е генерализирана напредната хронична пародонтопатија со присуство на пародонтални џебови чија длабочина е ≥ 5 mm. Дијагнозата е исто така рендгенолошки потврдена со присуство на пародонтални инфракоскени дефекти. Изборот на испитаниците е направен врз основа на основен интерен критериумот – индикација за хируршка интервенција постоење пародонтални џебови со длабочина ≥ 5 mm билатерално бочно во горната вилица. Кај секој одбран пациент двете страни се третирали со резен интервенција (flap). На едната страна аплициран е коскен субституент 4Matrix, а другата страна е третирана со примена на два биоматеријали (4 MATRIX и PRF).

Оваа студија припаѓа во групата split-mouth study (техника на поделена уста).

Изборот на пациентите е лимитиран со почитување на критериумите за вклучување и исклучување од студијата.

Критериуми за вклучување:

- Системски здрави индивидуи, без хронични заболувања;
- Пациенти- непущачи;
- Пациенти со присуство на пародонтални џекови чија длабочина е ≥ 5 mm;
- Пациенти со присутни инфракоскени пародонтални џекови;
- Пациенти со присутни пародонтални џекови бочно и билатерално;
- Пародонтални џекови во горна вилица.

Критериуми за исклучување:

- Пациенти со нарушен број на тромбоцити и нарушена хемостаза;
- Пациенти со системски заболувања (крвни дискразии, ендокрини нарушувања);
- Пациенти кои примаат долгорочно нестероидни и антиинфламаторни лекови
- Одржување оскудна или лоша орална хигиена;
- Пациенти-пушачи;
- Бремени жени;
- Жени доилки и
- Пациенти кои во последните 6 месеци примале антикоагулантна терапија.

Дијагнозата беше поставена врз основа на клинички мерења и анализа на рендген снимка. После поставување индикација за интервенција задолжително е изведена првата (иницијална) фаза како дел од терапевтскиот третман на пародонталната болест.

Оперативната интервенција е спроведена во УСКЦ во Приштина. Задолжително кај сите пациенти предоперативно е направена и анализирана крвна слика со хемостаза. Посебно е посветено внимание и анализирани следните карактеристики:

- крвна слика и протромбинско време;
- време на крварење и
- фактори на коагулација

Дефинитивната одлука за селекцијата на пациентите кои беа вклучени во хируршката интервенција беше направена по добиените нормални хематолошки наоди т.е. вредностите на пациентот требаа да се движат во рамките на референтните вредности.

Интервенциите меѓу кои клинички мерења, рендгенската проценка и мерењата беа спроведени од еден терапевт.

Испитаничката група ја формираа пациенти со билатерални пародонтални дефекти од кои произлегоа две групи:

- Испитувана група дефекти (30), кои беа третирани со резен операција и беше аплициран 4Matrix коскен субституент

- Испитувана група дефекти (30), кои беа третирани со резен операција и каде беше аплициран покрај 4MATRIX и PRF.

II. Метод

A) Клиничка проценка и мерења

Клиничката проценка и мерењата се изведени во четири фази. При првото мерење непосредно пред интервенцијата, по 6, 12 и 18 месеци по оперативниот потфат.

Пред почетокот, по 6, 12 и 18 месеци по резен операцијата се одредувани следните параметри преку индексите на:

- гингивална инфламација (GI) според Löe- Silness;
- гингивално крварење (BOP) според *Saxer&Mileman*;
- длабочина на пародонтален џеб (PPD) според O'Leary;
- клинички губиток на атачмент (CAL) според AAP 1999;
- губиток/добит на коска (KD) со 3D анализа (CBCT).

a) Индекс на гингивална инфламација според Löe- Silness (GI)

Одредувањето е спроведено визуелно т.е. состојбата на гингивата е оценувана според критериумите на индексот. Критериумите се следни:

- 0 - нормална гингива, бледо розева боја, со цврста и ситно зрнеста конзистенција
- 1 - блага инфламација, маргиналната гингива е нешто поцрвена, со благ едем, не крвари на блага провокација
- 2 - умерена инфламација, гингива со црвена боја, со изразит едем на слободната гингива, постои крварење на благ притисок со сонда
- 3 - јака инфламација, гингива со јасно црвена боја, многу едематозна, со тенденција кон спонтани крварења

б) Индекс на крварење при сондирање (BOP-index)-Saxer&Mileman,

Се детектира предоперацијата, по 6, 12 и 18 месеци од интервенцијата. Се изведува со тапа пародонтална сонда, со лесен притисок се повлекува од базата на папилата кон нејзиниот врв. По 20 секунди се оценува крварењето со помош на 4 степени

- 0 - нема крварење
- 1- точка (по 20-30 секунди од по сондирањето се појавува само 1 точка)
- 2- линија (20-30 секунди по сондирањето се гледа тенка линија на крв или повеќе крваречки точки)
- 3- триаголник (20-30 секунди по сондирањето просторот на интерденталниот триаголник се исполнува со крв)
- 4- Капка (има профузно крварење непосредно по сондирањето)

в) Индекс на длабочина на пародонтален џеп според O'Leary (PD);

Одредување индекс на длабочина на пародонтален џеп се мери од маргиналната гингива до дното на џебот, по вестибуларната површина на забот, со градуирана сонда со затапен врв. Бодувањето се прави по следниот начин:

- 0- нема пародонтален џеп;
- 1- Пародонталниот џеп има длабочина до 2 mm;
- 2 - пародонталниот џеп има длабочина од 2-5 mm;
- 3 - пародонталниот џеп има длабочина над 5 mm;

г) Индекс на апикална епителна миграција т.е. клиничко ниво на атачмент според AAR 1999

- 0 - нема клинички губиток на атачмент;
- 1- губитокот изнесува до 3 mm;
- 2- губитокот изнесува до 6 mm;
- 3 - губитокот изнесува над 6 mm;

д) Индекс на губиток/добит на коска со на Orthophos SL3D CBCT

Се мери компјутерски растојанието на деструираната коска со притискање на копче на работната површина кое се нарекува мерна дистанца. Мерењето е автоматски и се изразува во mm.

A) Предоперативна фаза

Кај секој пациент во предоперативната фаза, спроведен е конвенционален (конзервативен третман). Во оваа етапа се отстранети тврдите и меките локални иритирачки фактори. Всушност, отстранет е супрагингивалниот забен камен, плакот, остатоци од храна и спроведено е полирање на забите. Во следната етапа е спроведена конзервативна обработка на пародонталните џеви. Обработката во оваа предоперативна фаза опфати отстранување на субгингивалните конкременти и некротичниот цемент на тврдиот сид на пародонталниот џеп, како и темелна киретажа на мекиот сид на пародонталниот џеп. Киретажата се спроведе со отстранување на пролиферираниот епител, ткивото кое е дегенерирано и улцерирано и пупки од хипертофираниот мек сид на пародонталниот џеп. Постапката е спроведена билатерално кај сите пациенти, кои беа припремени за спроведување хируршката интервенција. На секој пациент беа дадени инструкции во врска со спроведување секојдневната орална хигиена. Секој пациент по спроведената терапијата од фаза I беше повикан на контролен преглед по 7 дена за детална евалуација на состојбата на пародонтот. Региите кои беа

планирани за хируршки третман беа случајно определени (лево-десно) т.е која ќе биде третирана со 4 Matrix и 4MATRIX +PRF.

В) Хируршка постапка

Оваа постапка започнува со дезинфекција на оперативното поле со 1% раствор Betadine (providon-iodine), а потоа апликација на анестезија (Scandonest 3%, Septodont) за обезболување на оперативното поле. Изборот на методата т.е. флап интервенцијата е Модифициран Vidman. Оперативната постапка започнува со иницијална внатрешна инцизија од пределот на гингивалната ивица, под агол од 15 до 20° спрема аксијалната оска на забот, апикално до ивицата на зачуваната алвеоларна коска. Овој рез се прави околу секој заб, го следи обликот на слободната и интраденталната гингива од вестибуларната и оралната страна. Потоа, со распаториум се подига ламбо, во полна дебелина, до ниво коронарно од мукогингивалната линија. Се продолжува со секундарна сулкусна инцизија која започнува од дното на пародонталниот џеб и завршува во ивицата на алвеоларната коска, при што скалпелот е паралелен на аксијалната оска на забот. На крајот се извршува терциерната инцизија, под агол од 90° на аксијалната оска на забот, со која се одстранува патолошки изменетото ткиво од мекиот сид на пародонталниот џеб. Откако ќе се добие директна визуелна контрола на оперативното поле се пристапува кон темелна обработка на пародонталните џебови ултразвучно и рачно сл.1 а) и б).



а)



б)

Сл.1. Тек на хируршката интервенција: а) припрема; б) резови и погигање резен

По темелната обработка на оперативното поле, се поставува 4MATRIX или 4MATRIX+ PRF мембраната, флапот се репонира и се зашива. Сутурирањето се изведува со поединечни сутури со примена на црн свилен конец 5/0. На пациентите се дава dexamethasone sodium phosphate мускулно, и се советува прв контролен преглед утредента, сл.2 а) и б).



а)



б)

Сл. 3. Апликација на: а) PRF; б) Bio-Oss

Г) Карактеристики на коскените субституенси 4MATRIX и PRF

а) 4MATRIX

Препаратот е нов синтетички производ за стимулација на коската кој се применува со цел да се олесни замена и да се дополнени деструираниот и ресорбиран коскен субстрат. Се состои од чист 66,6% бифазен калциум сулфат (BCS) & amp; и 33,3% хидроксиапатит (HA). 4MATRIX е префериран како продукт за примена при широк спектар на интервенции за стимулација на коскена добивка. Вештачката коска

4MATRIX е производ на MIS IMPLANTS Technology од Израел. За првпат е произведен во 1995 год. истотака во Израел. 4MATRIX се произведува во двокомпонентен шприц кој содржи физиолошки раствор во првата комора и грануларен прав во втората комора. Двете каналчиња со различна содржина се одделени со капаче за затворање (сл. 2 и 3).



Сл.2.



Сл.3.

Сл.2. Оригинал паковање MIS implanti, 4MATRIX

Сл.3. Двокомпонентен шприц со физиолошки раствор и грануларен прав

Мешањето на прашокот со течноста во шприцот резултира со ново создадена компонента која е погодна за инјектирање на местото на апликација.

Д) PRF

За подготвување PRF од секој пациент се зема крв, за што се употребени Vacutainer епрувети, кои потоа се ставени во центрифуга Multifuge Heraeus Centrifuge.

Постапката започнува со колекција на 12 ml во две епрувети Vacutainer од 6 ml, од v.cubitalis, непосредно пред оперативниот зафат. Земањето крв ќе го спроведе медицинска сестра, со што побрз транспорт од операционата сала до центрифугата. Епруветите ќе се аплицираат во апаратот и ќе се започне со центрифугирање на 3000 rpm за 10 мин со центрифуга Multifuge Heraeus, по метод на Choukroun. После истекување на времето епруветите ќе се извадат од центрифугата, ќе се отворат капачињата и ќе се оставаат на сталак во мирување 5 min (сл.4 а, б, в).



а)



б)



в)

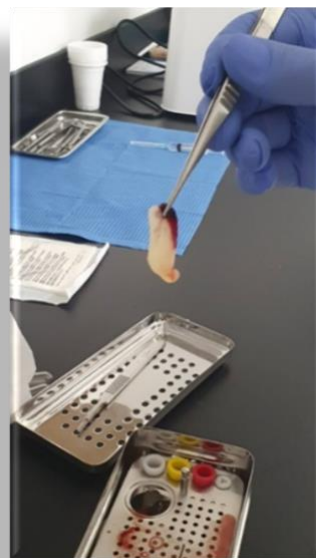
Сл.4. Процес на создавање PRF

Епруветите во кој се наоѓа вмрежениот фибрин се враќа во операциона сала каде од епруветите со хирушка пинцета се извлекува добиениот фибрин и се поставува на решетка, под тег, со цел да се процеди серумот и да се добие мембрана.

Во овој процес на центрифугирање во епруветата, се добиваат три слоја. Најповршниот слој е PRF кој е потребен за реализација на оваа студија (сл.5 а,б,в.г).



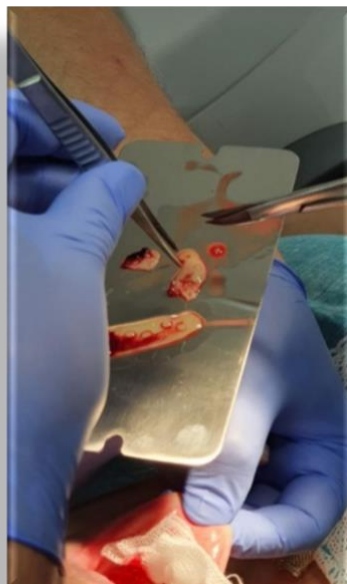
а)



б)



в)



г)

Сл. 5. Припрема на вмрежениот фибрин во PRF за апликација при хируршката интервенција: а) фаза на екстракција од епрувета; б) цедење на субстратот; в) припрема за адаптација; г) сегментирање на PRF сегментот

Во повеќе последователни посети (пред интервенцијата, по 6, 12 и 18 месеци), беа следени клиничките ефекти преку прецизираните индекси. Успехот се проценуваше преку анализа на претходно цитираните клинички параметри (GI, PI, BOP, PD, CAL) и коскена добивка преку анализа со CBCT, пред интервенција, 6, 12 и 18 месеци по интервенција.

Ѓ) Рендген анализа преку CBCT

CBCT кој се користи за проценка на степенот на деструктивни процеси на алвеоларната коска изразена во милиметри (mm), како и постоперативно евентуално добивката во коскениот супстрат ја изразува состојбата на сите инфракоскени дефекти поединечно (пред и по тераписки).

Во истражувањето се користише Orthophos SL3D CBCT. Orthophos SL3D CBCT е изработен од Sirona Dental Systems GmbH, Бенсхајм, Германија. Работи на 200-240V, 50/60 Hz max 12A. Оваа револуционерна технологија, функционира на патентирани решенија за позиционирање со исклучително разнолики карактеристики 2D/3D хибридни единици - кои се обединуваат за да се создаде единствено фотографско решение. Интегрираниот сензор за директна конверзија (DCS) целосно го рedefинира стандардот на панорамско снимање - обезбедува единствена острина. Sharp Layer, обезбедува автофокусирани панорамски слики, дури и во тешки случаи.

Dentsplay Sirona Imaging дополнително нуди разновидност на Orthophos SL со 3-D I-X Imaging приложува 3-D информации на исто ниво, како 2-D слики, соодветни за голем број клинички индикации сл.6 (а,б,в,г).



Сл. 6. СВСТ: а) апарат Orthophos SL3D СВСТ; б) снимање; в) програмирање.

Правиот фокус е клучен за одлични панорамски слики. Со можната опција на автоматски фокус автоматски се добива слика со најдобра можна остринa во фокусот. Уредите за снимање со Сирона прават неколку илјади индивидуални слики во еден циклус и автоматски ги идентификуваат региите каде постои оптимална вилична позиционираност. Без дополнителни рачни чекори, овие слики потоа се прикажуваат во последна остра слика на целната регија. Сл.7.



Сл.7. Оперативен дел на Orthophos SL3D СВСТ



а)



б)

Сл.8. Примена на Orthophos SL3D CBCT: а) сликање; б) анализа на фотографираниот регион

Orthophos SL 3D нуди можност за инсталирање на цефалометриски продолжеток во секое време. За сигурност дека уредот се вклопува во рентген кабинетот продолжетокот може да се монтира или на десната страна или на левата страна на единицата. Благодарение на оптимизираниот режим на ниска доза со наменски филтер, снимањето на густе структури, како што се коските, е можно во многу намалена доза. Ова ја прави ниската доза привлечна и ефикасна опција за многу клинички прогностички и дијагностички состојби. Без разлика за која специјалност се работи (ортодонција, имплантологија, пародонтологија, максилофацијална хирургија) - со опциите на Dentsply Sirona се наоѓаат оптимални проценки и решенија за секој случај сл. 8.



a)



б)

Сл. 9. Мерење на коскената деструкција со на Orthophos SL3D CBCT

Коскената загуба или коскениот добит се мери само со притискање на едно копче кое се наоѓа на десната страница на работната површина и се нарекува „ мерена дистанца (D). Се мери во милиметри автоматски-компјутерски, кој директно може да го измери растојанието на деструираната коска, сл.9 а,б.

Е) Постхируршка процедура

Прв контролен преглед беше направен наредниот ден, а потоа 7 дена по интервенцијата. Пациентите добиваат инструкции за постоперативна нега во писмен облик. По потреба кај пациентите беше препорачан аналгин (Analgin a 500 mgr., или Caffetin

Локално пациентите беа instruирани устата да се плакне два до три пати на ден со 0,12% хорхексидин глуконат (CHX), 2 недели. Конците беа отстранети по 14 дена.

Во период од 4 недели по интервенцијата пациентите не спроведуваат четкање во интервенираниот регион, единствено користат антисептик во облик на раствор за промивање на устата. По 6-тата недела се препорачува нежно четкање со мека четка на сите заби со Roll техника. Сите преостанати заби пациентите ги четкаат и одржуваат како и претходно без секакви ограничувања.

Контролните прегледи беа спроведени по 6, 12 и 18 месечни интервали во двете различно третираните регии. Истите параметри се следени од истиот доктор. .

На почетокот на третманот, како и по 6, 12 и 18 месеци постераписки, посочените параметри се проследени, оценети и компарирани помеѓу себе клинички и радиографски.

Ж) Статистичка обработка и анализа на добиените податоци

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows, и прикажани табеларно и графички.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, и стандардна грешка). Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните варијабли.

Pearson Chi square test беа користен за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени белези во групите испитаници. Пресметувањето на ризиците се одредуваше со помош на стапки на предимство (Odd ratio – OR). За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

Два независни примероци беа споредувани, зависно од дистрибуцијата на фреквенциите, со T-test for independent sample и Mann Whitney U тест.

Анализата на два и повеќе зависни нумерички варијабли беше правена со Friedman test и Wilcoxon signed rank test.

Spearman Rank Order Corellation беше користена за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста помеѓу две нумерички варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите.

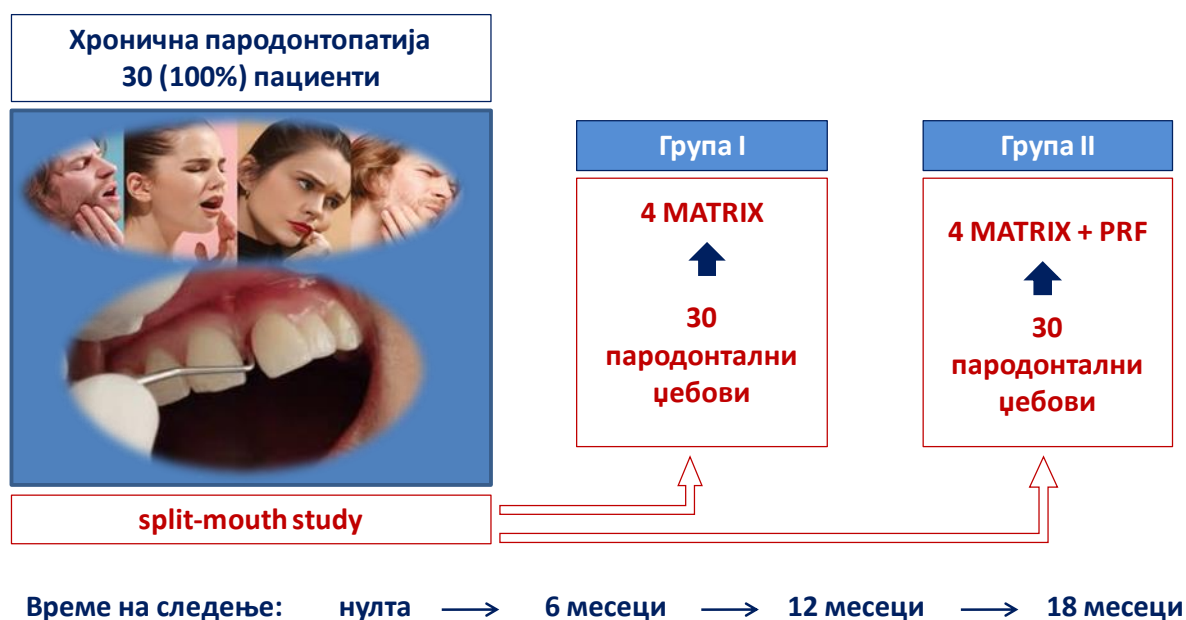
За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

5. Резултати

Истражувањето преставува проспективна моноцентрична рандомизирана клиничка студија која е спроведена во периодот 2019/2021 година на Клиниката за пародонтологија и орална медицина при Универзитетскиот стоматолошки клинички центар во Приштина, во соработка со Катедрата за болести на уста и парадонт при Стоматолошкиот факултет – УКИМ во Скопје.

Согласно поставените инклузиони и ексклузиони критериуми, истражувањето опфати 30 пациенти на возраст од 25-50 години со дијагностицирана хронична пародонтопатија со длабочина на пародонтални џебови ≥ 5 mm. Оваа дијагноза е поставена врз основа на клинички мерења и анализа на рендген снимка.

Во имплементацијата е користена техника на поделена уста (split-mouth study). Кај секој селектиран пациент двете страни се третираат со оперативна интервенција. На едната страна е аплициран коскен субституент 4MATRIX, а другата страна е третирана со 4MATRIX+PRF. Состојбата на пациентите беше следена во четири времиња и тоа: а) нулто време—пред интервенција (прв преглед); и б) 6, 12 и 18 месеци по оперативниот потфат.



Слика 3. Алгоритам на дистрибуција на примерокот според групи

5.1. Генерални карактеристики

Анализата според генералните карактеристики на примерокот се однесуваше на полот, и возраста на пациентите вклучени во истражувањето. Опфатени се вкупно 30 пациенти со хронична пародонтопатија и длабочина на пародонтални џебови ≥ 5 mm. Базирано на користената техниката на поделена уста (split-mouth study) примерокот на обработени пародонтални џебови за истражувањето изнесуваше вкупно 60 (100%).

Табела 1. Анализа на примерокот според пол и возраст (години)

Параметри		Statistic	Стан. Грешка Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower	Upper
Возраст	Вкупно				
	Број (N)	30	0,83	34,33	37,34
	Просек (Mean)	36,03			
	Стан. девијација (Std. Dev)	4,56			
	Минимум (Min)	27			
	Максимум (Max)	48			
	Median IQR	35 (33-39)			
	Мажи				
	Број (N)	18	1,09	34,03	38,63
	Просек (Mean)	36,33			
	Стан. девијација (Std. Dev)	4,23			
	Минимум (Min)	27			
	Максимум (Max)	48			
	Median IQR	35 (34-39)			
	Жени				
	Број (N)	12	1,33	32,65	38,52
	Просек (Mean)	35,58			
	Стан. девијација (Std. Dev)	4,62			
	Минимум (Min)	28			
	Максимум (Max)	42			
	Median IQR	36,5 (32,5-39)			
*сигнификантно за $p < 0,05$ мажи/жени - T-test for independent samples = 0,6262; df=58; p=0,5336					

ПОЛ - Дистрибуцијата на примерокот од 30 (100%) пациенти според пол, укажа на присуство на 18 (60%) мажи и 12 (40%) жени. Односот помеѓу половите (мажи/жени) изнесуваше 1,5:1 (Табела 1).

Процентуалната разлика помеѓу застапеноста на испитаниците од двата пола во примерокот, за $p > 0,05$, беше несигнификантна (Difference test: Difference 20% [(-5,01-41,79) 95% CI]; Chi-square=2,36; df=1; $p=0,124$).

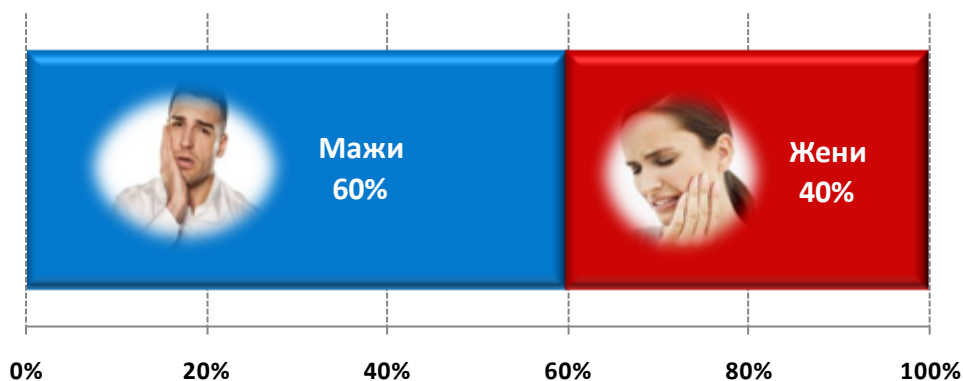


График 1. Дистрибуција на примерокот според пол

ВОЗРАСТ - Анализата на фреквенциите за возраста на пациентите од целиот примерок изразена во години, укажа на правилна дистрибуција за Shapiro-Wilk $W=0,9770$; $p=0,7425$ (График 2). Согласно утврдената дистрибуција, во анализата беа користени параметарски тестови.

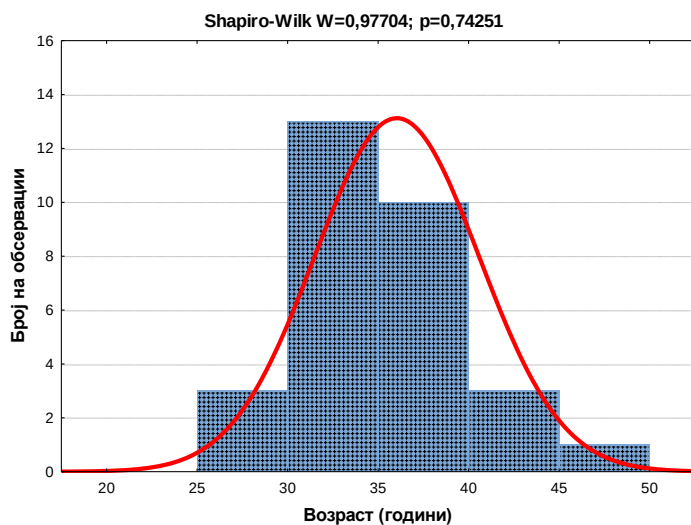


График 2. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години)

Просечната возраст на пациентите во примерокот изнесуваше $36 \pm 4,6$ [95% CI (34,3–37,3)] години со min/max возраст од 27/48 години (табела 1 и график 2). Анализата укажа дека 50% од пациентите во целиот примерок беа постари од 35 година за Median (IQR)=35 (33-39).

Кај пациентите од машки пол, посечната возраст изнесуваше $36,3 \pm 4,2$ [95% CI (34,0 – 38,6)] години, со min/max возраст од 27/48 години, а кај оние од женски пол таа изнесуваше $35,6 \pm 4,6$ [95% CI (32,6 – 38,5)] години со min/max возраст од 28/42 години.

Меѓу пациентите од машки пол, 50% беа постари од 35 години за Median (IQR)=35 (34-39), додека од оние од женски пол 50% беа постари од 36,5 години за Median (IQR)=36,5 (32,5-39). За $p > 0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двата пола во однос на возраста (T-test=0,6262; df=58; p=0,5336) (табела 1 и график 2).

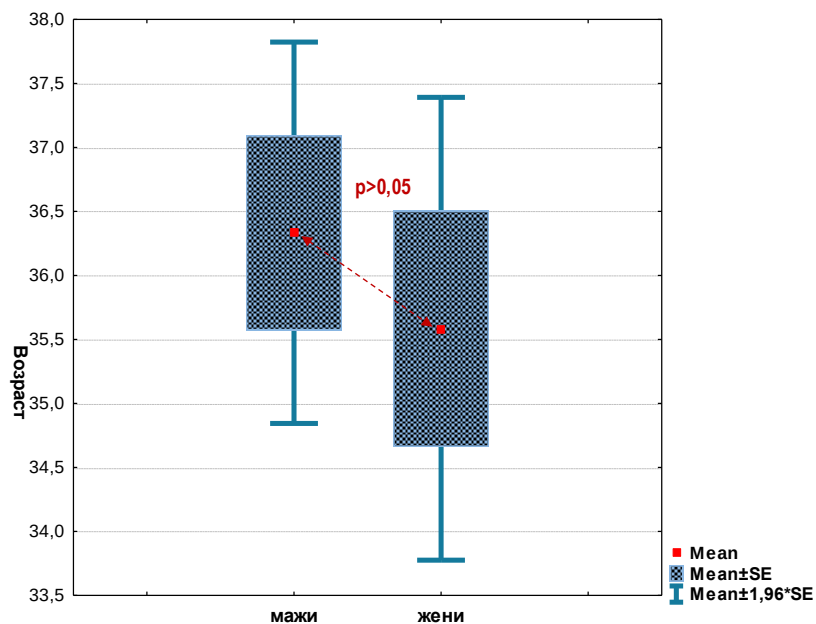


График 3. Анализа на примерокот според возраст и пол

5.2. Клинички проценки и мерења

Во рамките на истражувањето, предмет на клиничка проценка и мерења беа шест параметри и тоа: а) индекс на гингивална инфламација според Löe-Silness (GI); б) плак индекс-PI; в) индекс на длабочина на пародонтален џеб според O'Leary (PAPD); г) индекс на клинички губиток на атачмент според AAR (CAL); д) индекс на гингивално крварење на сондирање (BOR); и е) коскена деструкција во изразено во милиметри (KD).

Клиничките проценки и мерења беа изведени од еден експерт во четири времиња и тоа: а) пред оперативната интервенција—нулта време, и б) 6, 12 и 18 месеци по оперативната интервенција.

5.2.1. Индекс на гингивална инфламација - GI

За прикажување на степенот на гингивалната инфламација беше користен индексот на гингивална инфламација (GI) според Löe-Silness. Степенот на гингивална инфламација беше скориран со вредности од 0 - 3 каде 0=нормална гингива, 1=блага; 2=умерена и 3=тешка инфламација. Индексот на гингивална инфламација е одредуван за секој испитаник поединечно во четири времиња и тоа пред интервенцијата и во три времиња по интервенцијата.

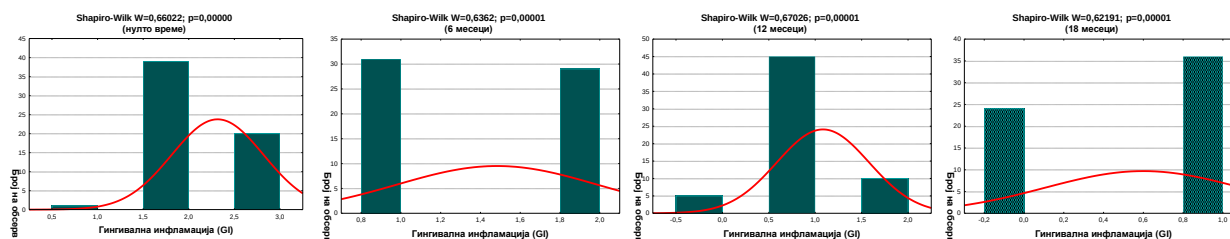


График 4. Дистрибуција на фреквенции на GI во четири времиња

Анализата на дистрибуција на вредностите добиени за индексот на гингивална инфламација (GI), укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња на мерење и тоа за: а) нулта - Shapiro-Wilk $W=0,6602$; $p=0,00001$; б) 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6362$; $p=0,00001$; в) 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6703$; $p=0,00001$; и г)

18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6219$; $p=0,00001$ (График 4). Согласно добиената дистрибуција за GI во анализата беа применети непараметарски тестови.

Степенот на гингивална инфламација беше споредуван во четири времиња и тоа:

- а) интрагрупно–поединечно во група I (4 MATRIX) односно група II (4 MATRIX+PRF); и
- б) меѓугрупно (група I/II = 4MATRIX/4MATRIX+PRF).

5.2.1.1. Интрагрупна споредба на GI

По оперативниот третман и апликација на 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF, гингивалната инфламација според индексот на гингивална инфламација (GI) беше споредуван во 4 времиња (нулта, 6, 12 и 18 месеци) за секоја од двете групи пациенти поединечно.

Табела 2. Интрагрупна споредба на индекс на гингивална инфламација во четири времиња

Интрагрупна споредба	Индекс на гингивална инфламација – GI					‘p
	Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Група I - 4 MATRIX						
Нулта	30	2,33±0,48	2/3	2 (2-3)	3,75	Chi-Square=71,038; df=3; p=0,00001*
6 месеци	30	1,67±0,48	1/2	2 (1-2)	2,73	
12 месеци	30	1,33±0,48	1/2	1 (1-2)	2,18	
18 месеци	30	0,77±0,43	0/1	1 (0,75-1)	1,33	
Група II - 4 MATRIX + PRF						
Нулта	30	2,30±0,53	1/3	2 (2-3)	3,85	Chi-Square=73,838; df=3; p=0,00001*
6 месеци	30	1,30±0,47	1/2	1 (1-2)	2,73	
12 месеци	30	0,83±0,38	0/1	1 (1-1)	1,98	
18 месеци	30	0,43±0,50	0/1	0 (0-1)	1,43	
¹ Friedman Test *сигнификантно за p<0,05						

Во двете групи, група I(4MATRIX) односно група II(4MATRIX+PRF), согледано беше сигнификантно опаѓање (Friedman Test) на степенот на гингивална инфламација во текот на четирите времиња на мерење, со највисоко просечно ниво во нулта време (пред интервенцијата) и најниско просечно ниво по 18 месеци (табела 2).

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу степенот на гингивална инфламација, во секоја од групите поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во шестте временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Со цел за избегнување на тип 1

грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од $p < 0,012$ (Табела 3-4).

Група I (4 MATRIX) – просечниот GI беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX и изнесуваше $2,33 \pm 0,48$ со min/max вредност од 2/3. Во постоперативниот период на следење, вредноста на GI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,77 \pm 0,43$ со min/max вредност од 0/1 по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на GI беше помала од 1. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика во степенот на гингивална инфламација меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=71,038; $df=3$; $p=0,00001$) (Табела 2).

Табела 3. Споредба на индекс на гингивална инфламација во шест временски комбинации - Група I (4 MATRIX)

Група I – 4 MATRIX	Индекс на гингивална инфламација - GI					
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-4,472) ^c	(-4,667) ^c	(-4,916) ^c	(-3,162) ^c	(-4,669) ^c	(-3,900) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,002*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	GI6<GI0 -20 GI6>GI0 -0 GI6=GI0 -10	GI12<GI0 -25 GI12>GI0 -0 GI12=GI0 -5	GI18<GI0 -30 GI18>GI0 -0 GI18=GI0 -0	GI12<GI6 -10 GI12>GI6 -0 GI12=GI6 -20	GI18<GI6 -24 GI18>GI6 -0 GI18=GI6 -6	GI18<GI12 -16 GI18>GI12 -0 GI18=GI12 -14
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови; GI - G index						

Во група I(4MATRIX), за $p < 0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test утврдена е сигнификантна разлика во степенот на гингивална инфламација кај сите шест анализирани временски комбинации за консеквентно (табела 3 и график 5):

- 6 месеци/нулта за $Z=-4,472$; $p=0,0001$
- 12 месеци/нулта за $Z=-4,667$; $p=0,0001$
- 18 месеци/нулта за $Z=-4,916$; $p=0,0001$
- 12/6 месеци за $Z=-3,162$; $p=0,002$
- 18/6 месеци за $Z=-4,669$; $p=0,0001$
- 18/12 месеци за $Z=-3,900$; $p=0,0001$

Во оваа група, за $p < 0,012$, сигнификантно понизок GI односно сигнификантно помал степен на гингивална инфламација, беше регистрирана при секое следно мерење споредено со претходното. Кај ниеден од пациентите, во шестте временски комбинации, не беше регистрирано влошување на степенот на гингивална инфламација (табела 3).

По 6 односно 12 месеци од интервенцијата, GI беше еднаков како пред интервенцијата (немаше промена) кај консеквентно 10 (33,3%) vs. 5 (16,7%) од пациентите.

Намалување на GI кај сите 30 (100%) пациенти третирани со 4MATRIX, споредено со предоперативната состојба, беше регистрирана 18 месеци по интервенцијата.

Кај 14 (46,7%) пациенти, GI по 18 месеци споредено со 12 месеци од третманот со 4 MATRIX беше непроменета, додека кај 16 (53,3%) пациенти имаше сигнификантно подобрување.

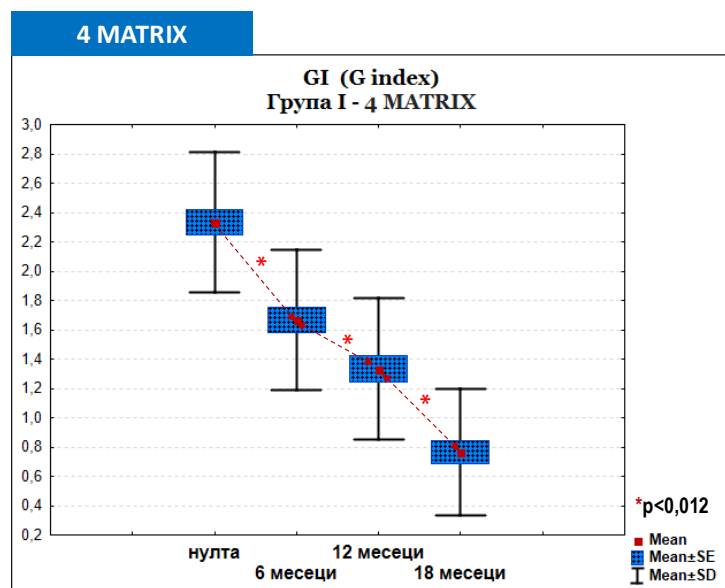


График 5. Интрагрупна споредба на GI во четири времиња – 4 MATRIX

Група II (4 MATRIX+PRF) – степенот на гингивална инфламација беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман и изнесуваше $2,30 \pm 0,53$ со min/max вредност од 1/3. Во постоперативниот период на следење, вредноста на GI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,43 \pm 0,50$ со min/max вредност од 0/1 по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на GI беше нула. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификатна разлика во степенот на гингивална инфламација меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: N=30; Chi-Square=73,838; df=3; $p=0,00001$) (табела 2).

Со Wilcoxon Signed Ranks Test, за $p < 0,012$, во Група II (4 MATRIX+PRF) беше утврдена сигнификатна разлика во степенот на гингивална инфламација кај сите шест анализирани временски комбинации за консеквентно (табела 4 и график 6):

- 6 месеци/нулта за $Z=-4,388$; $p=0,0001$
- 12 месеци/нулта за $Z=-4,832$; $p=0,0001$
- 18 месеци/нулта за $Z=-4,799$; $p=0,0001$
- 12/6 месеци за $Z=-3,742$; $p=0,0001$
- 18/6 месеци за $Z=-4,564$; $p=0,0001$
- 18/12 месеци за $Z=-3,464$; $p=0,001$

Табела 4. Споредба на индекс на гингивална инфламација во шест временски комбинации - група II (4 MATRIX+PRF)

Група II – 4 MATRIX+PRF	Индекс на гингивална инфламација - GI					
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-4,388) ^c	(-4,832) ^c	(-4,799) ^c	(-3,742) ^c	(-4,564) ^c	(-3,464) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,001*
Утврдена промена	GI6<GI0 -23 GI6>GI0 -0 GI6=GI0 -7	GI12<GI0 -29 GI12>GI0 -0 GI12=GI0 -1	GI18<GI0 -29 GI18>GI0 -0 GI18=GI0 -1	GI12<GI6 -14 GI12>GI6 -0 GI12=GI6 -16	GI18<GI6 -23 GI18>GI6 -0 GI18=GI6 -7	GI18<GI12 -12 GI18>GI12 -0 GI18=GI12 -18
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови; GI - G index						

Во групата испитаници каде е аплициран 4 MATRIX+PRF, при секое следно мерење споредено со претходното, за $p<0,012$, беше регистриран сигнификантно понизок GI односно сигнификантно помал степен на гингивална инфламација (табела 4 и график 6).

По 6, 12 и 18 месеци од оперативниот третман во втората група, индексот на гингивална инфламација беше еднаков како и пред интервенцијата (немаше промена) кај консеквентно 7 (23,3%) vs. 1 (3,3%) vs. 1 (3,3%) од пациентите.

На 18 месеци по третманот со 4 MATRIX+PRF, споредено со пред интервенцијата, кај 29 (96,7%) пациенти регистрирано е сигнификантно намалување на GI.

Кај ниедна од шестте временски комбинации, не беше регистриран случај на влошување на степенот на гингивална инфламација.

Кај 18 (60%) од пациентите, вредноста за GI по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX+PRF остана непроменета и по 18 месеци, а кај 12 (40%) беше регистрирано сигнификантно подобрување.

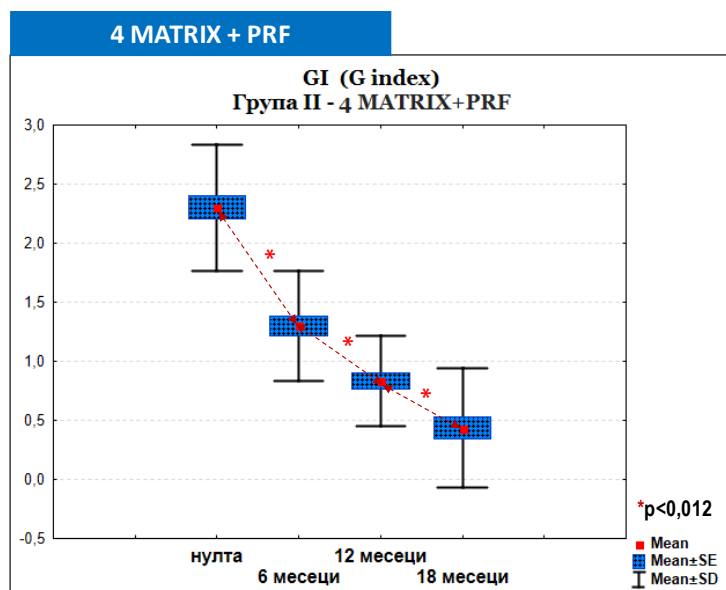


График 6. Интрагрупна споредба на GI во 4 времиња – 4MATRIX+PRF

Дополнително, во рамките на истражувањето, направена беше анализа на група I (4MATRIX) и група II (4MATRIX+PRF), според скорираниот GI во четири категории и тоа за: 0=нормална гингива, 1=блага; 2=умерена и 3=тешка гингивална инфламација. Анализата беше направена пред интервенцијата во три времиња (6, 8 и 12 месеци) по интервенцијата.

Анализата укажа дека (табела 5 и график 7):

- **нулта време (пред интервенција)** – пред интервенцијата, најголемиот дел од испитаниците во двете групи беа со умерена односно силна гингивална инфламација и тоа консеквентно во група I (4MATRIX) – 20 (66,7%) vs. 10 (33,3%), а во група II (4 MATRIX+PRF) – 19 (63,3%) vs. 10 (33,3%).
- **6 месеци по интервенцијата** – мнозинството пациенти во група I (4MATRIX), 6 месеци по оперативната интервенција, имаа умерена – 10 (33,3%) следено со блага гингивална инфламација – 20 (66,7%). Во група II (4 MATRIX+PRF) најзастапени беа пациенти со блага – 21 (70%) следено со умерена – 9 (30%) гингивална инфламација.

Табела 5. Скориран GI во четири времиња според групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF)

Скориран GI	Групи	
	Група I - 4 MATRIX	Група II - 4 MATRIX + PRF
Нулта – пред операција		
нормална	-	-
Блага	-	1 (3,33%)
Умерена	20 (66,67%)	19 (63,33%)
Силна	10 (33,33%)	10 (33,33%)
6 месеци		
нормална	-	-
Блага	10 (33,33%)	21 (70%)
Умерена	20 (66,67%)	9 (30%)
Силна	-	-
12 месеци		
нормална	-	5 (16,67%)
блага	10 (33,33%)	25 (83,33%)
умерена	20 (66,67%)	-
силна	-	-
18 месеци		
нормална	7 (23,33%)	17 (56,67%)
блага	23 (76,67%)	13 (43,33%)
умерена	-	-
силна	-	-

- **12 месеци по интервенцијата**—(една година по интервенцијата), во група I (4 MATRIX) најзастапени беа пациентите со умерена следено со блага гингивална инфламација-GI за консеквентно 10 (33,3%) vs. 20 (66,7%). Евалуацијата во оваа временска точка укажа дека кај ниеден од пациентите третирани со 4MATRIX, не е регистрирана гингива без инфламација. Истовремено, во група II (4 MATRIX+PRF), најзастапени беа пациентите со нормална гингива следено со оние со блага гингивална инфламација за консеквентно 5 (16,7%) vs. 25 (83,3%).
- **18 месеци по интервенцијата**— во двете групи, беше евидентирана нормална гингива односно благ степен на гингивална инфламација. Во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF) со нормална гингива беа консеквентно 7 (23,3%) vs. 17 (56,7%), додека блага гингивална инфламација имаа консеквентно 23 (76,7%) vs. 13 (43,3%). Кај ниеден пациент од двете групи не беше утврдена умерена/силна гингивална инфламација.

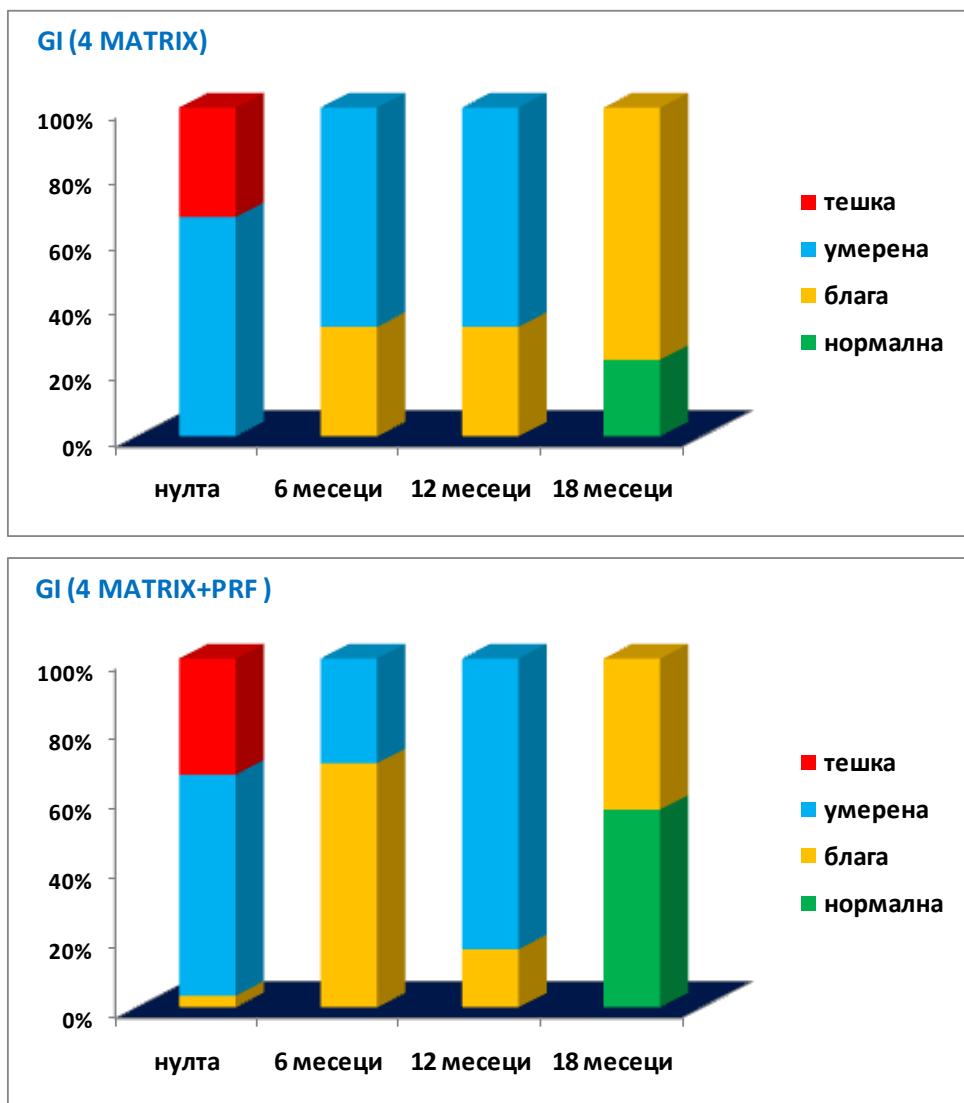


График 7. Скориран GI во четири времиња според групи (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF)

5.2.1.2. Меѓугрупна споредба на GI

Направена беше споредба помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на индексот на гингивална инфламација-GI. Споредбата беше направена пред и во три времиња по оперативниот третман (табела 6 и график 8).

Во нулта време (пред оперативната интервенција), просечниот GI во група I(4 MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше консеквентно $2,33 \pm 0,48$ со min/max од 2/3 vs. $2,30 \pm 0,53$ со min/max од 1/3. За $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на GI (Mann-Whitney U Test: $Z = -0,140$; $p = 0,888$) што овозможи понатамошна постоперативна споредба.

Табела 6. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според GI во четири времиња

Меѓугрупна споредба	Индекс на гингивална инфламација - GI					p
	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
Нулта – пред операција						
4 MATRIX	30	2,33	0,48	2/3	2 (2-3)	Z=-0,140; p=0,888
4 MATRIX + PRF	30	2,30	0,53	1/3	2 (2-3)	
6 месеци						
4 MATRIX	30	1,67	0,48	1/2	2 (1-2)	Z=-2,432; p=0,0015*
4 MATRIX + PRF	30	1,30	0,47	1/2	1 (1-2)	
12 месеци						
4 MATRIX	30	1,33	0,48	1/2	1 (1-2)	Z=-2,949; p=0,003*
4 MATRIX + PRF	30	0,83	0,38	0/1	1 (1-1)	
18 месеци						
4 MATRIX	30	0,77	0,43	0/1	1 (1-1)	Z=-2,210; p=0,0271*
4 MATRIX + PRF	30	0,43	0,50	0/1	0 (0-1)	
¹Mann-Whitney U Test				*сигнификантно за p<0,05		

По 6, 12 и 18 месеци по оперативната интервенција, за $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4 MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за GI (табела 6).

Согледано беше дека на:

- **6 месеци**—просечниот индекс на гингивална инфламација-GI во групата третирана со 4 MATRIX односно во онаа третирана со 4MATRIX+PRF изнесуваше консеквентно $1,67 \pm 0,48$ vs. $1,30 \pm 0,47$ со min/max вредност од 1/2 и во двете групи. За $p < 0,05$, шест месеци по интервенцијата, постоеше сигнификантно помал степен на гингивална инфламација во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -2,432$; $p = 0,0015$.
- **12 месеци**—анализат аукажа дека во групата третирана со 4 MATRIX односно во онаа третирана со 4 MATRIX+PRF просечниот GI изнесуваше консеквентно $1,33 \pm 0,48$ со мин/мак вредност 1/2 vs. $0,83 \pm 0,38$ со min/max од 0/1. За $p < 0,05$, една година по

интервенцијата, постоеше сигнификантно помал степен на гингивална инфламација во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-2,949$; $p=0,003$.

- **18 месеци**—просечниот индекс на гингивална инфламација-GI во група I(4MATRIX) односно во група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше консеквентно $0,77\pm0,43$ vs. $0,43\pm0,50$ со min/max вредност од 0/1 и во двете групи. За $p<0,05$, постоеше сигнификантно помал степен на гингивална инфламација кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF споредено со оние кои беа третирани само со 4MATRIX (Mann-Whitney U Test: $Z=-2,210$; $p=0,0271$).

Во секое од трите времиња на следење (6,12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, за $p<0,05$, беше регистриран сигнификантно помал степен на гингивална инфламација односно сигнификантно помал GI споредено со пациентите третирани со 4 MATRIX (сл.10, а)б).в).

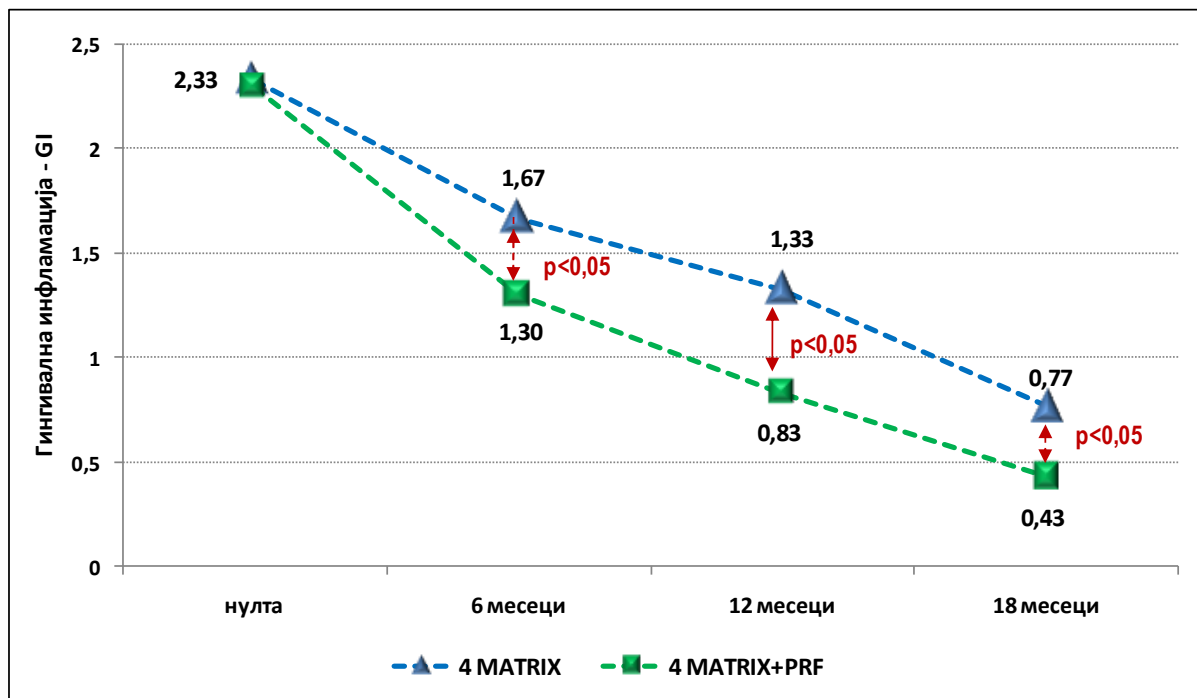
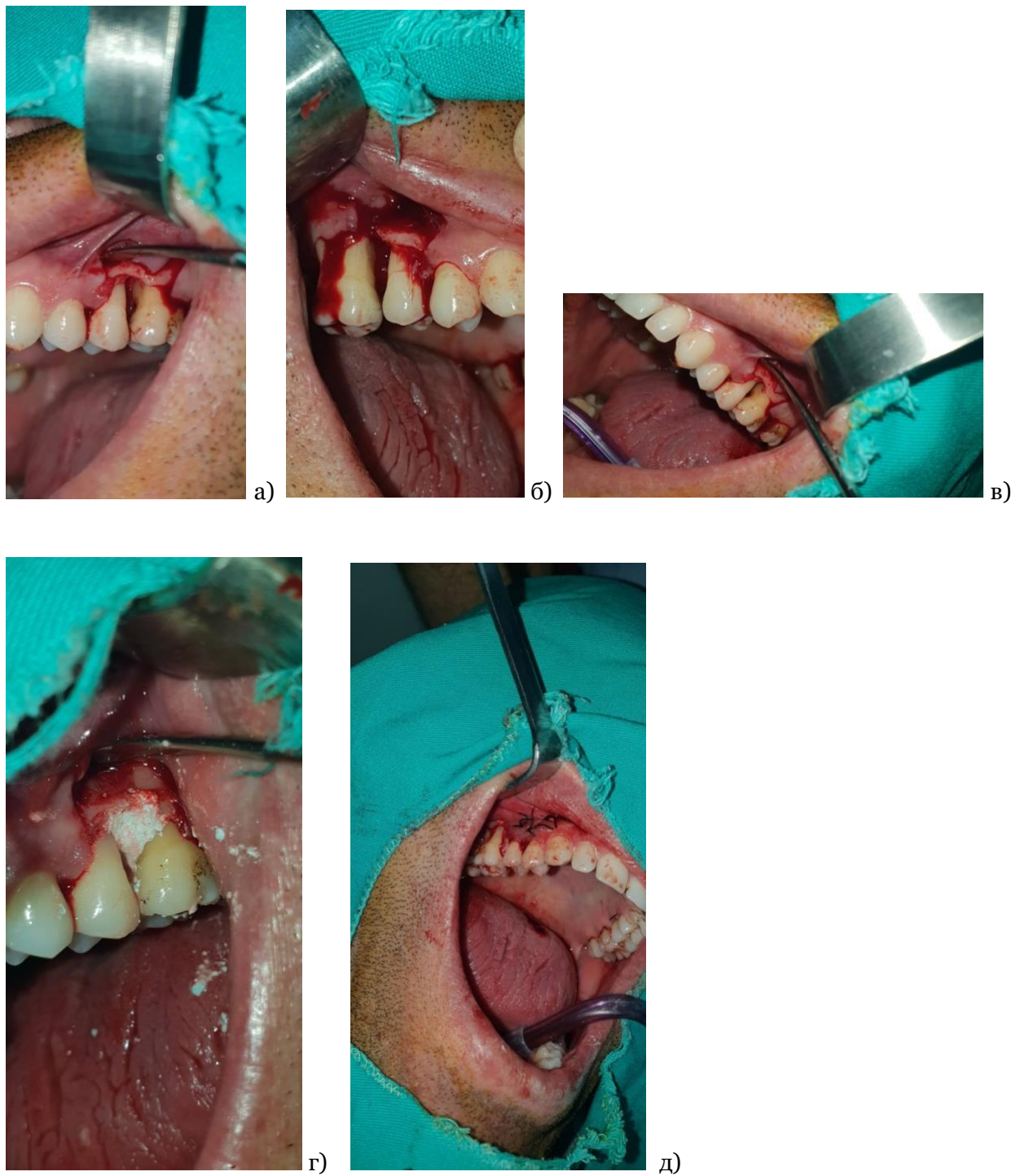


График 8. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според просечен GI во четири времиња



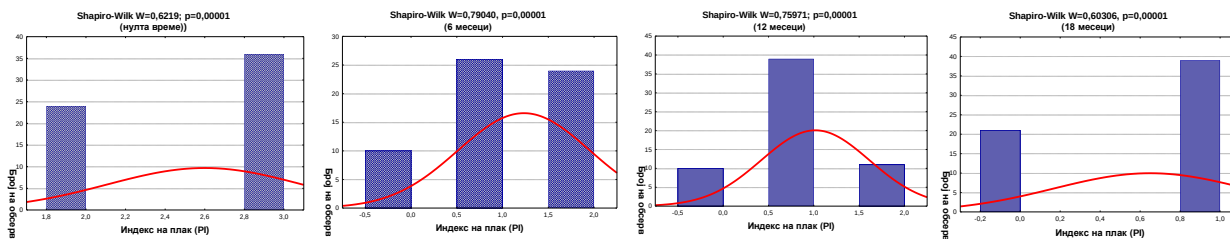
Сл. 10 а), б), в), г) и д). Фази на флар – интервенција, апликација на 4MATRIX и сугурирање

5.2.2. Плак индекс - PI

Во овој дел од истражувањето направена беше анализа на пациентите третирани со 4 MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF во однос на плак индексот (PI). Анализата беше направена во четири времиња (пред оперативната интервенцијата, 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата).

Плак индексот (PI) ја проценува количината на дентален плак евидентен на сите површини на забите, освен на третите молари. Скорирањето на PI беше со вредности од 0 - 3 каде: 0=нема плак, 1=има плак до 1/3 од забната коронка; 2=плакот е локализиран до 1/2 од забната коронка и 3=плакот зафаќа над 1/2 од забната коронка. Индексот на плак беше одредуван за секој испитаник поединечно.

График 9. Дистрибуција на фреквенции на плак индекс (PI) во четири времиња



Анализата на дистрибуција на вредностите добиени за индексот на плак (PI), укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња на мерење и тоа за: а) нулта - Shapiro-Wilk $W=0,6219$; $p=0,00001$; б) 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,7904$; $p=0,00001$; в) 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,7597$; $p=0,00001$; и г) 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6031$; $p=0,00001$ (график 9). Согласно добиената дистрибуција за PI во понатамошната анализа беа применети непараметарски тестови.

Плак индексот (PI) беше споредуван во четири времиња и тоа: а) интрагрупно – група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF); и б) меѓугрупно (Група I/II=4 MATRIX/4MATRIX+PRF).

сигнификатна разлика меѓу четирите времиња во однос на плак индексот- PI (Friedman Test: $N=30$; $\text{Chi-Square}=69,303$; $\text{df}=3$; $p=0,0001$) (табела 7).

Табела 8. Споредба на плак индекс во шест временски комбинации - група I (4MATRIX)

Група I – 4 MATRIX	Плак индекс – PI					
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-4,526) ^c	(-4,738) ^c	(-4,945) ^c	(2,309) ^c	(-3,962) ^c	(-3,051) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,021	0,0001*	0,002*
Утврдена промена	PI6<PI0 -25 PI6>PI0 -0 PI6=PI0 -5	PI12<PI0 -28 PI12>PI0 -0 PI12=PI0 -2	PI18<PI0 -30 PI18>PI0 -0 PI18=PI0 -0	PI12<PI6 -10 PI12>PI6 -2 PI12=PI6 -18	PI18<PI6 -19 PI18>PI6 -1 PI18=PI6 -10	PI18<PI12 -12 PI18>PI12 -1 PI18=PI12 -17
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови;						

Во група I (4MATRIX), за $p<0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика на плак индексот (PI) кај 5 од 6 анализирани временски комбинации за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,526$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,738$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,945$; $p=0,0001$; г) 18/6 месеци за $Z=-3,962$; $p=0,0001$ и д) 18/12 месеци за $Z=-3,051$; $p=0,002$. За $p>0,012$, сигнификантна разлика во однос на PI не беше најдена на 12 споредено со 6 месеци за $Z=2,309$; $p=0,021$ (табела 8 и график 10).

Во оваа група, сигнификантно понизок PI беше регистриран по 6, 12 и 18 месеци од интервенцијата со 4MATRIX споредено со пред интервенцијата кај консеквентно 25 (83,3%) vs. 28 (93,3%) vs. 30 (100%) од пациентите.

По 6 односно 12 месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, PI без промена беше регистриран кај консеквентно 5 (16,6%) vs. 2 (6,7%) од пациентите.

Случаи на зголемување на PI односно влошување на состојбата со плакот беа регистрирани по 12 споредено со 6 месеци од интервенцијата кај 2 (6,7%) пациенти како и на 18 споредено со 6 и со 12 месеци кај по 1 (3,3%) пациент (табела 8).

Кај 17 (56,7%) од пациентите, вредноста за PI постигната по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменета и по 18 месеци, додека кај 12 (40%) анализата укажа на сигнификантно подобрување.

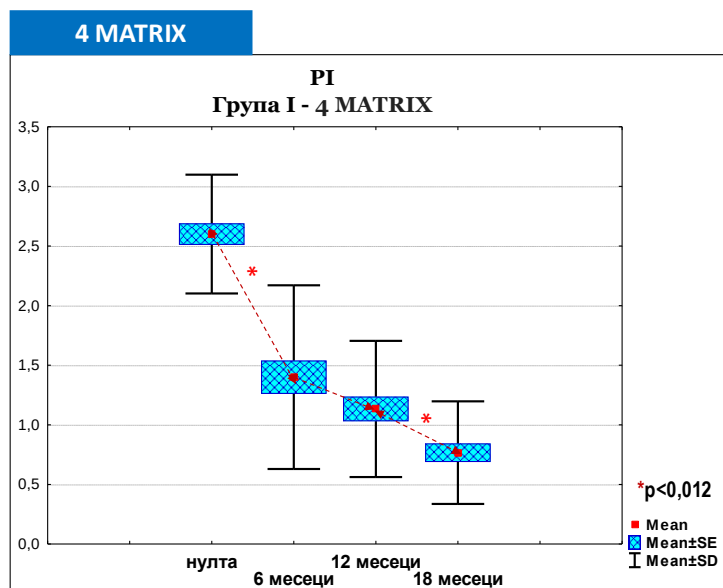


График 10. Интрагрупна споредба на плак индекс во четири времиња - 4 MATRIX

Група II (4 MATRIX+PRF) – Вредностите на плак индексот (PI) беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX+PRF и изнесуваше $2,60 \pm 0,49$ со min/max вредност од 2/3. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PI постепено опаѓаше со најниска просечна вредност по 18 месеци - $0,53 \pm 0,51$ и min/max од 0/1.

Кај 50% од пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, вредноста на PI по 18 месеци беше помала од 1. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика на PI меѓу четирите времиња на мерење за Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=77,080; $df=3$; $p=0,0001$ (табела 7 и график 11).

Со Wilcoxon Signed Ranks Test, за $p < 0,012$, во група II (4MATRIX+PRF) беше утврдена сигнификатна разлика на плак индексот (PI) кај 5 од 6 анализирани временски комбинации за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,820$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,878$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,864$; $p=0,0001$; г) 18/6 месеци за $Z=-3,557$; $p=0,0001$ и д) 18/12 месеци за $Z=-3,051$; $p=0,002$.

Дополнително, за $p > 0,012$, немаше сигнификатна разлика на плак индексот-PI кај временската комбинација 12/6 месеци за Wilcoxon Signed Ranks Test; $Z=1,890$; $p=0,059$ (Табела 9).

Табела 9. Споредба на плак индекс во шест временски комбинации - 4MATRIX+PRF

Група II – 4 MATRIX+PRF	Плак индекс – PI					
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-4,820) ^c	(-4,878) ^c	(-4,864) ^c	(1,890) ^c	(-3,557) ^c	(-3,051) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,059	0,0001*	0,002*
Утврдена промена	PI6<PI0 -29 PI6>PI0 -0 PI6=PI0 -1	PI12<PI0 -30 PI12>PI0-0 PI12=PI0 -0	PI18<PI0 -30 PI18>PI0-0 PI18=PI0- 0	PI12<PI6-6 PI12>PI6-1 PI12=PI6- 23	PI18<PI6-14 PI18>PI6-0 PI18=PI6- 16	PI18<PI12 -10 PI18>PI12-0 PI18=PI12 -20
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови;						

Сигнификантно помали вредности на плак индекс-PI (сигнификатно подобра состојба со плак индексот) во група I (4MATRIX+PRF), беше регистриран на 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата споредено со пред интервенцијата за консеквентно 29 (96,7%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) од пациентите. На 6 месеци споредено со пред интервенцијата, сигнификантно намалување на PI беше постигнато кај сите пациенти со исклучок на 1 (3,3%) пациент каде не беше регистрирана промена (табела 9).

Зголемување на PI односно влошување на состојбата со плакот беше регитрирано кај 1 (3,3%) пациент и тоа на 12 месеци по интервенцијата со 4MATRIX+PRF споредено со 6 месеци.

Сигнификантно намалување на PI кај сите 30 (100%) пациенти третирани со 4MATRIX+PRF, споредено со нулта, беше евидентирано на 12 и 18 месеци после интервенцијата.

Кај 20 (66,6%) пациенти, вредноста за PI постигната по 12 месеци остана непроменета и по 18 месеци, а кај 10 (33,3%) имаше сигнификантно подобрување.

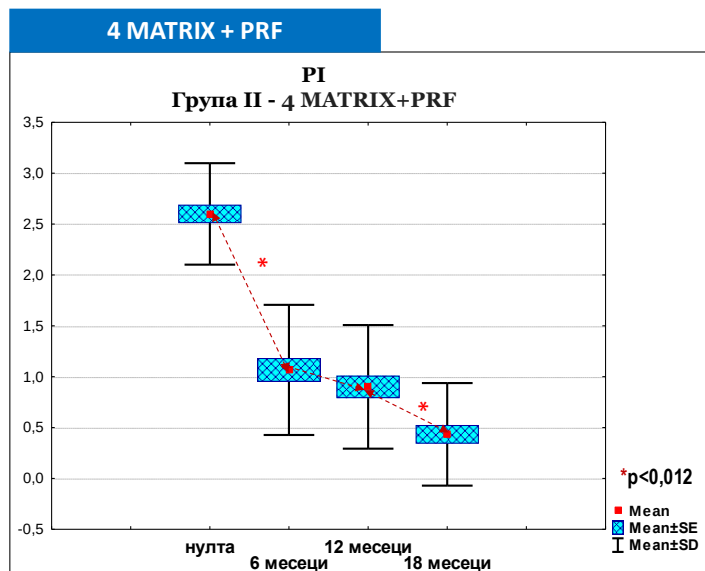


График 11. Интрагрупна споредба на плак индекс во четири времиња – 4MATRIX+PRF

Во двете групи, група I (4MATRIX) и група II

(4MATRIX+PRF), направена беше дополнителна анализа според скорирани PI во четири категории и тоа за: 0=нема плак, 1=има плак до 1/3 од забната коронка; 2=плакот е локализиран до 1/2 од забната коронка и 3=плакот зафаќа над 1/2 од забната коронка. Анализата беше направена во четири времиња и тоа пред интервенција, и 6, 8 и 12 месеци по интервенцијата.

Согласно направената анализа согледано беше дека (табела 10 и график 12):

- **нулта време (пред интервенција)** – кај најголемиот дел од пациентите и во двете групи PI укажува на плак до 1/3 односно над 1/2 од забната коронка и тоа консеквентно во група I (4MATRIX-12 (40%) vs. 18 (60%)), и во група II (4MATRIX+PRF)-12 (40%) vs. 18 (60%).
- **6 месеци по интервенцијата** – мнозинството пациенти-17 (56,7%) во група I (4MATRIX), 6 месеци по оперативната интервенција, имаа плак до 1/2 од забната коронка следено со 8 (26,7%) со плак до 1/3 од забната коронка, и 5 (16,7%) без плак. Во група II (4MATRIX+PRF) најзастапени беа пациенти со плак до 1/3 од забната коронка - 18 (60%) следено со 7 (23,3%) со плак до 1/2 од забната коронка и 5 (16,7%) пациенти без плак.

Табела 10. Скориран PI во четири времиња според групи (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF)

Скориран плак индекс - PI	Групи	
	Група I - 4 MATRIX	Група II - 4 MATRIX + PRF
Нулта – пред операција		
нема плак	-	-
плак до 1/3 од забна коронка	-	-
плак до 1/2 од забна коронка	12 (40%)	12 (40%)
плак над 1/2 од забна коронка	18 (60%)	18 (60%)
6 месеци		
нема плак	5 (16,67%)	5 (16,67%)
плак до 1/3 од забна коронка	8 (26,67%)	18 (60%)
плак до 1/2 од забна коронка	17 (56,66%)	7 (23,33%)
плак над 1/2 од забна коронка	-	-
12 месеци		
нема плак	3 (10%)	7 (23,33%)
плак до 1/3 од забна коронка	20 (66,67%)	19 (63,34%)
плак до 1/2 од забна коронка	7 (23,33%)	4 (13,33%)
плак над 1/2 од забна коронка	-	-
18 месеци		
нема плак	7 (23,33%)	14 (46,67%)
плак до 1/3 од забна коронка	23 (76,67%)	16 (53,33%)
плак до 1/2 од забна коронка	-	-
плак над 1/2 од забна коронка	-	-

- **12 месеци по интервенцијата** – мнозинството пациенти - 20 (66,7%) во група I (4MATRIX), една година по оперативната интервенција, имаа плак до 1/3 од забната коронка, следено со 7 (23,3%) со плак до 1/2 од забната коронка, и 3 (10%) без плак. Во група II (4MATRIX+PRF) најзастапени беа пациенти со плак до 1/3 од забната коронка - 19 (63,3%) следено со 4 (13,3%) со плак до 1/2 од забната коронка и 7 (23,3%) пациенти без плак.

- **18 месеци по интервенцијата**—во двете групи беше согледано дека без плак односно со плак до 1/3 од забната коронка беа 7 (23,3%) vs. 23 (76,7%) пациенти во група I (4MATRIX) односно 14 (46,7%) vs. 16 (53,3%) во група II (4MATRIX+PRF), сл.11 а), б), в) и г).

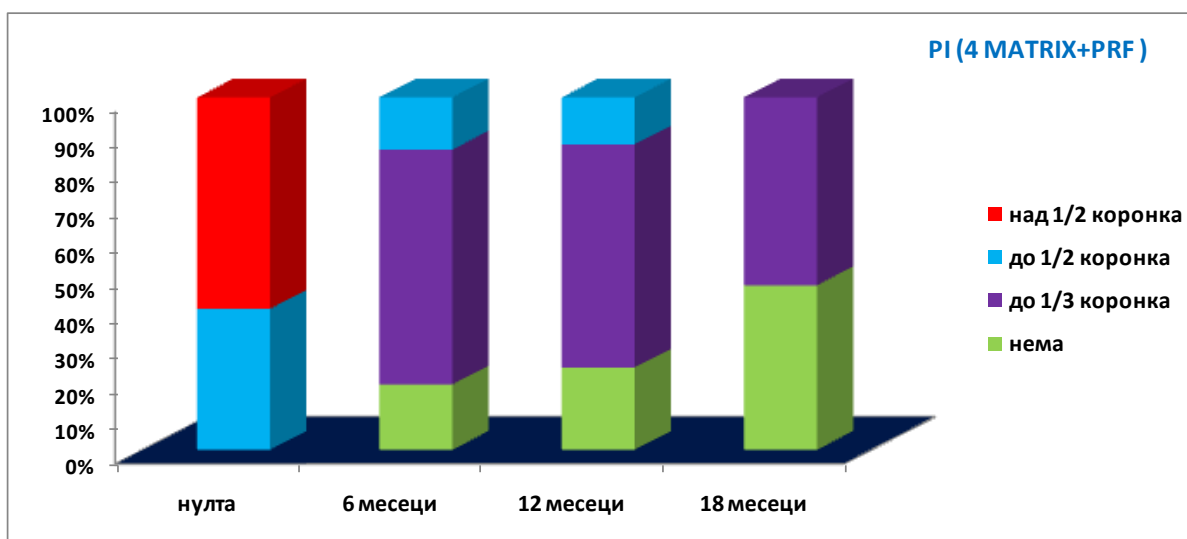
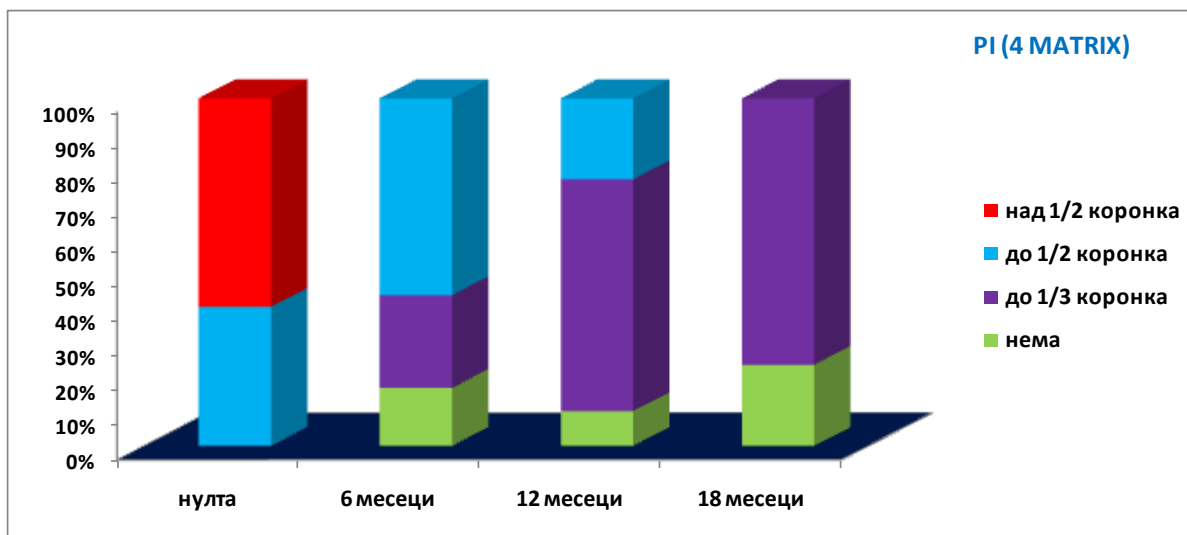


График 12. Скориран PI во четири времиња според групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF)



Сл. 11 а), б), в), г), д) и е) Фази на flap – интервенција со апликација на 4MATRIX+PRF

7.2.2.2. Меѓугрупна споредба на PI

Направена беше споредба помеѓу двете групи, пациенти кај кои беше аплициран 4MATRIX и 4MATRIX+PRF во однос на плак индексот - PI. Споредбата беше направена пред и во три времиња по оперативниот третман (табела 11 и график 13). Во нулта време (пред оперативната интервенцијата) состојбата беше еднаква во двете групи со просечна вредност на PI од $2,60 \pm 0,49$ и min/max вредност од 2/3. За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на висината на PI (Mann-Whitney U Test: $Z=0,000$; $p=1,000$) што овозможи понатамошна постоперативна споредба на мерењата.

Табела 11. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/4MATRIX+PRF) според PI во четири времиња

Меѓугрупна споредба	Плак индекс – PI					p
	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
Нулта – пред операција						
4 MATRIX	30	2,60	0,49	2/3	3 (2-3)	Z=-0,000; p=1,000
4 MATRIX + PRF	30	2,60	0,49	2/3	3 (2-3)	
6 месеци						
4 MATRIX	30	1,40	0,77	0/2	2 (1-2)	Z=-1,848; p=0,0646
4 MATRIX + PRF	30	1,07	0,64	0/2	1 (1-1)	
12 месеци						
4 MATRIX	30	1,13	0,57	0/2	1 (1-1)	Z=-1,279; p=0,2009
4 MATRIX + PRF	30	0,90	0,61	0/2	1 (1-1)	
18 месеци						
4 MATRIX	30	0,76	0,42	0/1	1 (1-1)	Z=-1,552; p=0,1206
4 MATRIX + PRF	30	0,53	0,51	0/1	1 (0-1)	
¹ Mann-Whitney U Test *сигнификантно за p<0,05						

По 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата, за $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за PI (табела 11).

Согледано беше дека на:

- **6 месеци** – просечниот PI во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше консеквентно $1,40 \pm 0,77$ vs. $1,07 \pm 0,64$ со min/max вредност од 0/2 и во

двете групи. За $p > 0,05$, на 6 месеци по интервенцијата, постоеше гранично несигнификантно помал PI во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -1,848$; $p = 0,0646$.

- **12 месеци** – во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF), просечниот плак индекс - PI изнесуваше консеквентно $1,13 \pm 0,57$ vs. $0,90 \pm 0,61$ со min/max вредност од 0/2 и во двете групи. Една година по интервенцијата, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантно помал PI кај пациентите од група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -1,279$; $p = 0,2009$.
- **18 месеци** – просечната вредност на PI во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF), изнесуваше консеквентно $0,76 \pm 0,42$ vs. $0,53 \pm 0,51$ со min/max вредност од 0/1 и во двете групи. За $p > 0,05$, утврден беше несигнификантно помал PI во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -1,552$; $p = 0,1206$.

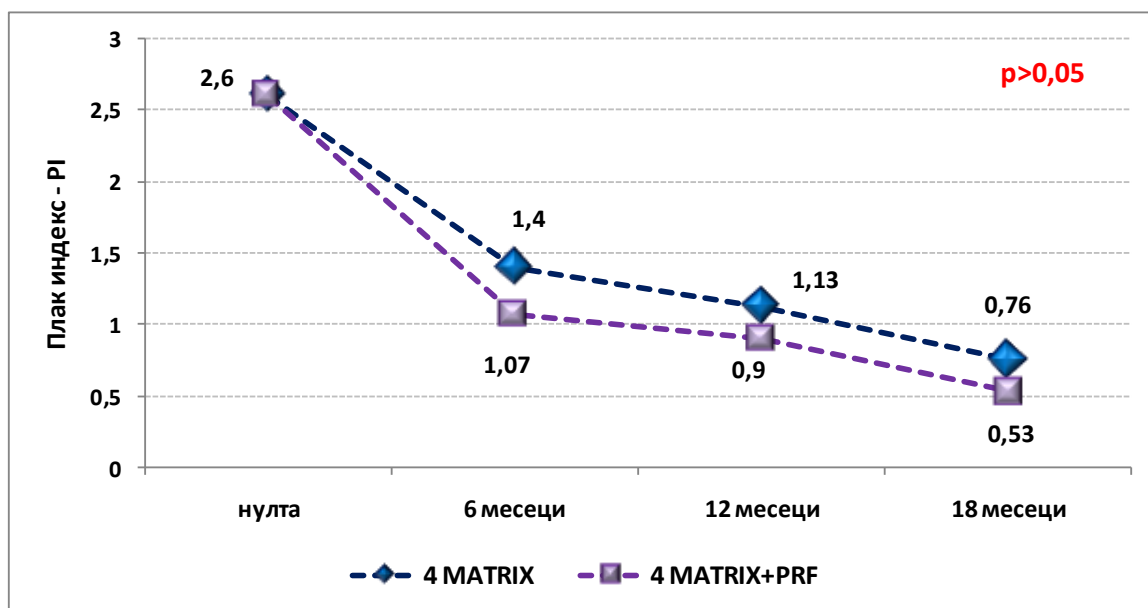


График 13. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според просечен PI во четири времиња

7.2.3. Длабочина на пародонтален џеб - PPD

Длабочината на пародонталните џебови (PPD) беше мерена кај сите пациенти третирани со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF. Анализата беше направена во четири времиња (пред оперативната интервенцијата, 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата).

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за длабочината на пародонталните џебови (PPD), укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња на мерење и тоа за: а) нулта - Shapiro-Wilk $W=0,8766$; $p=0,00002$; б) 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9432$; $p=0,0075$; в) 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9229$; $p=0,0010$; и г) 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9444$; $p=0,0085$ (График 14).

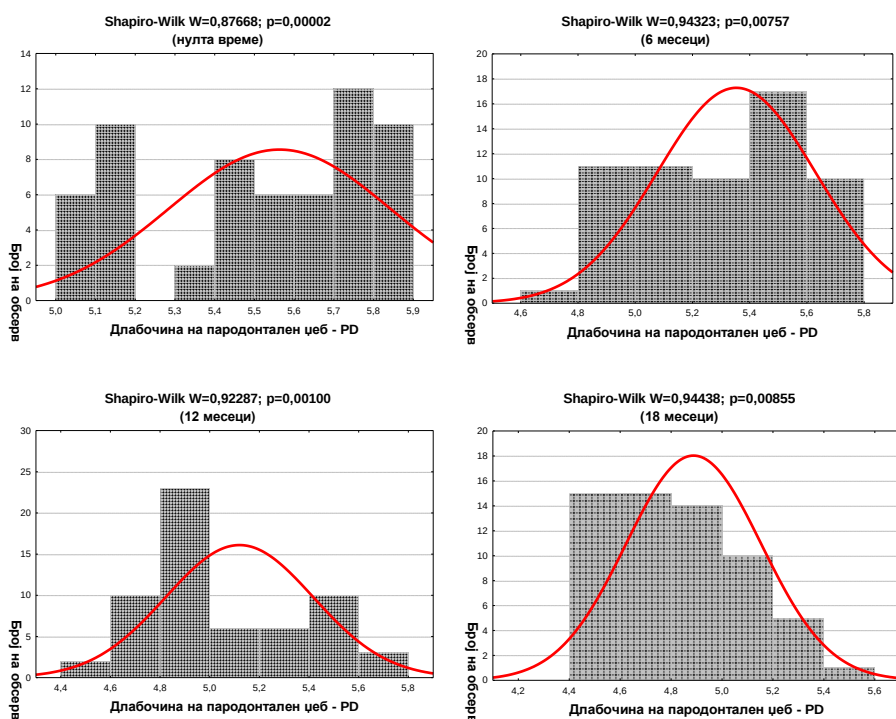


График 14. Дистрибуција на фреквенции на длабочина на пародонтален џеб – PPD во четири времиња

Длабочината на пародонталните џебови (PPD) беше споредувана во четири времиња и тоа: а) интрагрупно – група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF; и б) меѓугрупно (Група I/ II = 4MATRIX/4MATRIX+PRF).

7.2.3.1. Интрагрупна споредба на PPD

Длабочината на пародонталите џебови (PPD) беше споредувана во 4 времиња (пред оперативната интервенцијата и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата) поединечно за група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF).

Табела 12. Интрагрупна споредба на пародонтален џеб (PPD) во четири времиња

Интергрупна споредба	Длабочина на пародонтален џеб - PPD					p
	Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Група I - 4 MATRIX						
нулта	30	5,56±0,28	5,1/5,9	5,6 (5,2-5,8)	3,92	Chi-Square=85,775; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	5,47±0,26	5,0/5,8	5,5 (5,2-5,)	3,05	
12 месеци	30	5,34±0,25	4,9/5,7	5,4 (5,2-5,5)	1,93	
18 месеци	30	5,10±0,18	4,8/5,6	5,1 (5,0-5,2)	1,10	
Група II - 4 MATRIX + PRF						
нулта	30	5,56±0,28	5,1/5,9	5,6 (5,2-5,8)	4,00	Chi-Square=89,709; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	5,24±0,24	4,8/5,6	5,2 (5,0-5,5)	3,00	
12 месеци	30	4,90±0,14	4,6/5,1	5,0 (4,8-5,0)	1,98	
18 месеци	30	4,67±0,13	4,5/5,0	4,6 (4,6-4,8)	1,02	
¹Friedman Test *сигнификантно за p<0,05						

Во група I (4MATRIX) и во група II (4MATRIX+PRF), согледано беше сигнификантно опаѓање (Friedman Test) на длабочината на пародонталните џебови во текот на четирите времиња на мерење со највисока просечна вредност пред интервенцијата и најниска 18 месеци по неа. (табела 12).

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на PPD, во секоја од групите поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во шестте временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување на Тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати, прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,012 (табела 13).

Група I (4MATRIX) – просечната длабочина на пародонталните џебови во оваа група беше најголема во нулта време (пред оперативниот третман) и изнесуваше 5,56±0,28mm со min/max вредност од 5,1/5,9 mm. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PPD постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од 5,10±0,18mm. со min/max вредност од 4,8/5,6 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите,

по 18 месеци, PPD беше помала од 5,1 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика во PPD меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=85,775; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 12).

За $p < 0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во длабочината на пародонталните џебови - PPD кај сите шест анализирани временски комбинации за консеквентно (табела 13 и график 15):

- а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,874$; $p=0,0001$;
- б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,832$; $p=0,0001$;
- в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,829$; $p=0,0001$;
- г) 12/6 месеци за $Z=4,893$; $p=0,0001$;
- д) 18/6 месеци за $Z=-4,825$; $p=0,0001$;
- ѓ) 18/12 месеци за $Z=-4,429$; $p=0,0001$

Табела 13. Споредба на PPD во шест временски комбинации - група I (4 MATRIX)

Група I – 4 MATRIX	Длабочина на пародонтален џеб - PPD					
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта	12 / 6 месеци	18 / 6 месеци	18 / 12 месеци
Z	(-4,874) ^c	(-4,832) ^c	(-4,829) ^c	(-4,893) ^c	(-4,825) ^c	(-4,429) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	PD6<PD0 -26 PD6>PD0 -0 PD6=PD0 -4	PD12<PD0-29 PD12>PD0-0 PD12=PD0 -1	PD18<PD0-30 PD18>PD0-0 PD18=PD0- 0	PD12<PD6-29 PD12>PD6-0 PD12=PD6- 1	PD18<PD6-30 PD18>PD6-0 PD18=PD6- 0	PD18<PD12-25 PD18>PD12-1 PD18=PD12 -4
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови						

Во оваа група, сигнификантно помала длабочина на пародонталните џебови - PPD беше регистриран на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата со 4MATRIX споредено со пред интервенцијата за консеквентно 26 (86,7%) vs. 29 (96,7%) vs. 30 (100%) од пациентите.

По 6 односно 12 месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, PPD без промена беше регистриран кај консеквентно 4 (13,3%) vs. 1 (3,3%) пациент.

Беше регистриран само 1 (3,3%) случај на зголемување на длабочината на пародонталните џебови - PPD односно влошување на состојбата и тоа при евалуацијата по 18 споредено со 12 месеци (табела 13).

Кај 4 (13,3%) од пациентите, вредноста за PPD постигната по 12 месеци од третманот со 4MATRIX остана непроменета и по 18 месеци. На 18 споредено со 12 месеци, кај 25 (83,3%) пациенти беше регистрирано сигнификантно намалување на длабочината на пародонталните џебови - PPD.

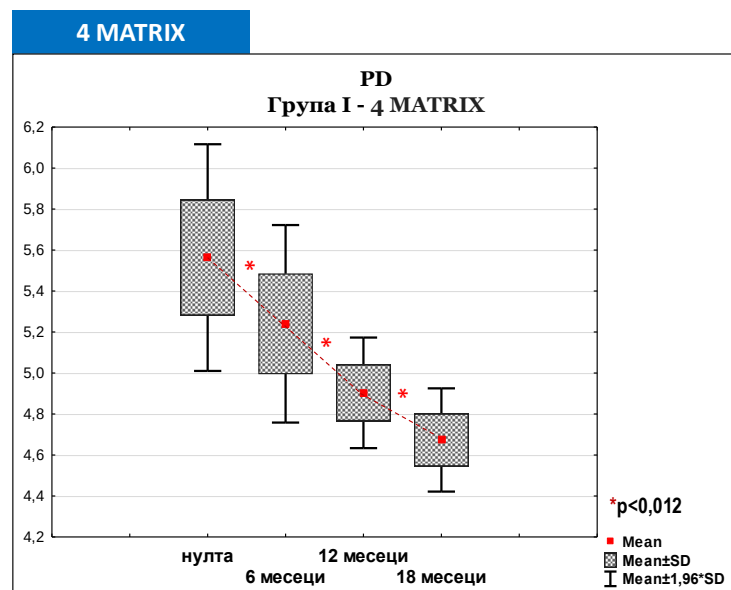


График 15. Интрагрупна споредба на PPD во четири времиња – 4 MATRIX

Група II (4MATRIX+PRF) – просечната длабочина на пародонталните џебови - PPD беше најголема пред оперативниот третман со 4 MATRIX+PRF и изнесуваше $5,56 \pm 0,28$ mm. со min/max вредност од 5,1/5,9 mm. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PPD постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,67 \pm 0,13$ mm. со min/max од 4,5/5,0 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на PPD беше помала од 4,6 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на вредностите за PPD (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=87,709; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 12 и график 16).

Табела 14. Споредба на PPD во шест временски комбинации - Група II (4 MATRIX+PRF)

Група II – 4 MATRIX + PRF	Длабочина на пародонтален џеб - PD					
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-4,828) ^c	(-4,806) ^c	(-4,798) ^c	(-4,834) ^c	(-4,806) ^c	(-4,807) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	PD6<PD0-30 PD6>PD0-0 PD6=PD0-0	PD12<PD0-30 PD12>PD0-0 PD12=PD0-0	PD18<PD0-30 PD18>PD0-0 PD18=PD0-0	PD12<PD6-30 PD12>PD6-0 PD12=PD6-0	PD18<PD6-30 PD18>PD6-0 PD18=PD6-0	PD18<PD12-29 PD18>PD12-0 PD18=PD12-1

* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови

Со Wilcoxon Signed Ranks Test, за $p < 0,012$, во група II (4 MATRIX+PRF) беше утврдена сигнификантна разлика во длабочина на пародонталните џебови - PPD кај сите 6 анализирани временски комбинации за консеквентно (табела 14 и график 16):

- а) 6 месеци/нулта за $Z = -4,828$; $p = 0,0001$;
- б) 12 месеци/нулта за $Z = -4,806$; $p = 0,0001$;
- в) 18 месеци/нулта за $Z = -4,729$; $p = 0,0001$;
- г) 12/6 месеци за $Z = 4,834$; $p = 0,0001$;
- д) 18/6 месеци за $Z = -4,806$; $p = 0,0001$;
- ѓ) 18/12 месеци за $Z = -4,807$; $p = 0,0001$

Во група II (4 MATRIX+PRF), на 6 месеци после интервенцијата споредено со пред интервенцијата, кај сите 30 (100%) пациенти беше регистрирана сигнификантно пониски вредности на длабочината на пародонталните џебови - PPD.

Во целиот период на следење (6,12 и 18 месеци по интервенцијата) не беше регистриран ни еден случај на зголемување на длабочината на пародонталните џебови - PPD односно влошување на состојбата.

Кај 1 (3,3%) пациент, вредноста за PPD постигната по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX+PRF остана непроменета и по 18 месеци.

На 18 споредено со 12 месеци, кај 29 (96,7%) беше забележано сигнификантно подобрување на состојбата на длабочината на пародонталните џебови.

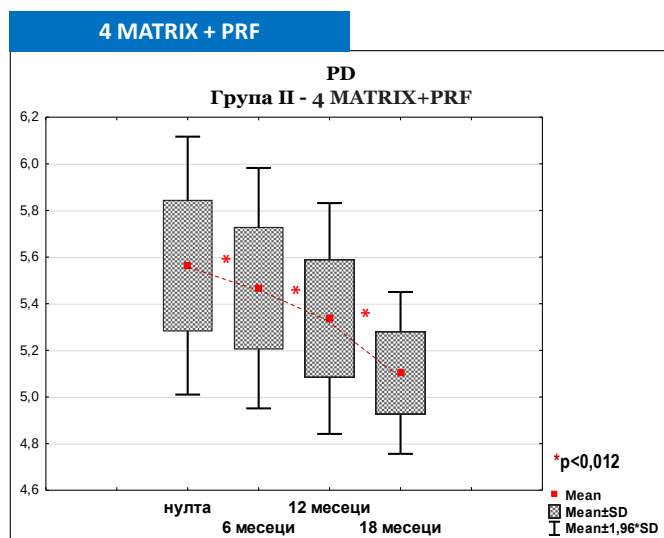


График 16. Интрагрупна споредба на PPD во четири времиња – 4MATRIX+PRF

7.2.3.2. Меѓугрупна споредба на PPD

Во рамките на анализата направена беше споредба на длабочината на пародонталните џебови-PPD меѓу пациентите од двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF). Споредбата беше направена пред и во три времиња (6, 12 и 18 месеци) по оперативниот третман (табела 15 и график 17). Во нулта време (пред оперативната интервенцијата) утврдена беше еднаква просечна длабочина на пародонталниот џеб - PPD и во двете групи во (Mann-Whitney U Test: $Z=0,000$; $p=1,000$) што овозможи понатамошна постоперативна споредба на овој параметар.

Табела 15. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/4MATRIX+PRF) според PPD во четири времиња

Меѓугрупна споредба	Длабочина на пародонтален џеб - PPD					p
	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин/Мак (Min)	Median (IQR)	
Нулта – пред операција						
4 MATRIX	30	5,63	0,28	5,1/5,9	5,6 (5,2-5,8)	Z=-0,000; p=1,000
4 MATRIX + PRF	30	5,63	0,28	5,1/5,9	5,6 (5,2-5,8)	
6 месеци						
4 MATRIX	30	5,47	0,26	5,0/5,8	5,5 (5,2-5,7)	Z=-3,193; p=0,0014*
4 MATRIX + PRF	30	5,24	0,24	4,8/5,6	5,0 (5,2-5,5)	
12 месеци						
4 MATRIX	30	5,34	0,25	4,9/5,7	5,4 (5,2-5,5)	Z=-5,418; p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	4,90	0,14	4,6/5,1	5,0 (4,8-5,0)	
18 месеци						
4 MATRIX	30	5,10	0,18	4,8/5,6	5,1 (5,0-5,2)	Z=-6,349; p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	4,67	0,13	4,5/5,0	4,6 (4,6-4,8)	
Mann-Whitney U Test				*сигнификантно за p<0,05		

При споредба на просечните вредности за длабочина на пародонталните џебови - PPD на 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата, за $p<0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) (табела 15 и график 17).

Согледано беше дека на:

- **6 месеци** – просечната длабочина на пародонталните џебови - PPD во групата третирана со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF изнесуваше консеквентно $5,47 \pm 0,26$ mm. со min/max вредност од 5,0/5,8mm. vs. $5,24 \pm 0,24$ mm. со min/max

вредност од 4,8/5,6 mm. За $p < 0,05$, 6 месеци по интервенцијата, постоеше сигнификантно помала длабочина на пародонталните џебови во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -3,193$; $p = 0,0014$.

- **12 месеци** – анализата укажа дека во групата третирана со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF просечната длабочина на пародонталните џебови - PPD изнесуваше консеквентно $5,34 \pm 0,25$ mm. со min/max вредност 4,9/5,7 mm. vs. $4,90 \pm 0,14$ mm. со min/max вредност 4,6/5,4 mm. За $p < 0,05$, една година после интервенцијата, постоеше сигнификантно помал PPD во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,418$; $p = 0,0001$.
- **18 месеци** – просечната длабочина на пародонталните џебови - PPD во група I (4MATRIX) односно во група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше консеквентно $5,10 \pm 0,18$ mm. со min/max вредност од 4,8/5,6 mm. vs. $4,67 \pm 0,13$ mm. со min/max вредност од 4,5/5,0 mm. За $p < 0,05$, постоеше сигнификантно помала длабочина на пародонталните џебови кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF споредено со оние кои беа третирани само со 4MATRIX (Mann-Whitney U Test: $Z = -6,349$; $p = 0,0001$).

Во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по нтервенцијата), кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, беше регистрирана сигнификантно помала длабочина на пародонталните џебови – PPD споредено со пациентите третирани само со 4MATRIX.

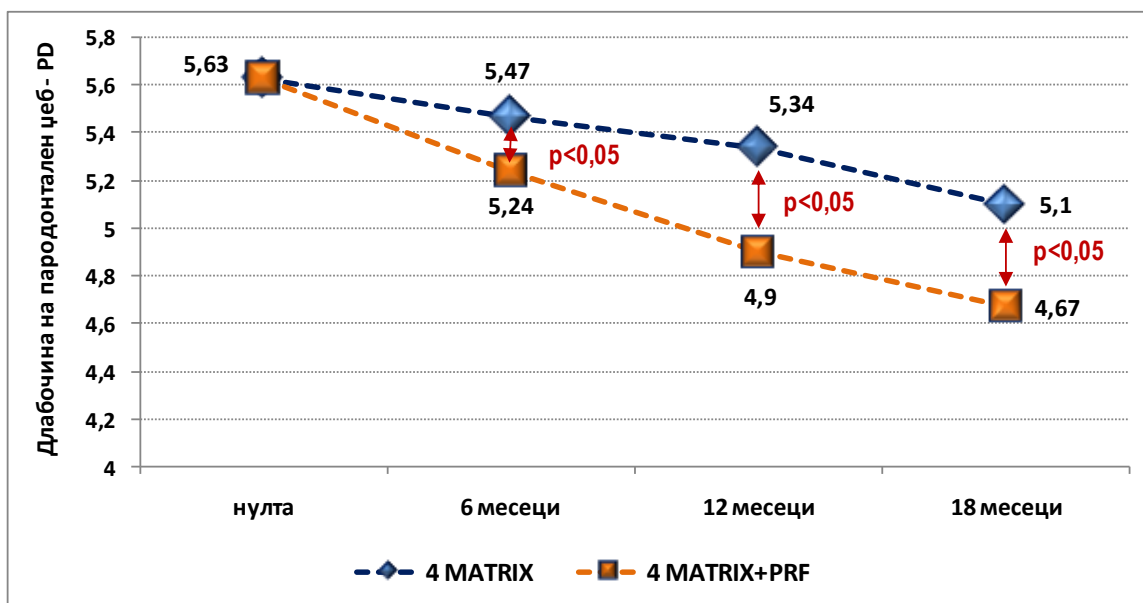


График 17. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според просечен PPD во четири времиња

7.2.4. Клинички губиток на атачмент - CAL

Кај сите пациенти третирани со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF беше одредуван клиничкиот губиток на атачмент – CAL во четири времиња (пред оперативната интервенцијата и 6, 12 и 18 месеци после интервенцијата).

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за клинички губиток на атачмент – CAL, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите времиња на мерење со исклучок на 6 и 12 месеци каде дистрибуцијата беше правилна. Добиени беа следните вредности за: а) нулта - Shapiro-Wilk $W=0,9269$ $p=0,0015$; б) 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9657$; $p=0,0898$; в) 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9236$; $p=0,0011$; и г) 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9663$; $p=0,0956$ (График 18).

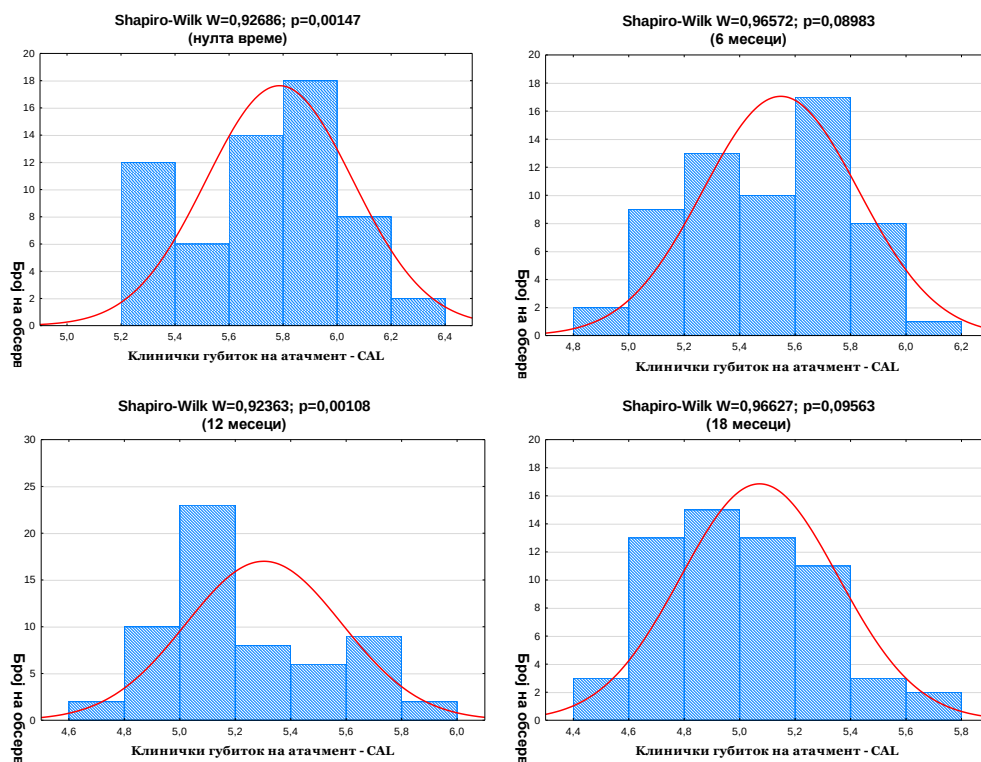


График 18. Дистрибуција на фреквенции на ниво на клинички губиток на атачмент - CAL во четири времиња

Анализата на клинички губиток на атачмент – CAL беше направена во четири времиња и тоа: а) интрагрупно – група I (4 MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF; и б) меѓугрупно (група I/ II = 4MATRIX/4MATRIX+PRF).

7.2.4.1. Интрагрупна споредба на CAL

Нивото на клинички губиток на атачмент – CAL беше споредувано во 4 времиња (нулта, и 6, 12 и 18 месеци после интервенцијата) поединечно за група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF).

Табела 16. Интрагрупна споредба на CAL во четири времиња

Интрагрупна споредба	Клинички губиток на атачмент - CAL					p
	Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Група I - 4MATRIX						
нулта	30	5,78±0,27	5,3/6,3	5,8 (5,5-6,0)	3,95	Chi-Square=88,775; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	5,67±0,26	5,2/6,1	5,7 (5,4-5,9)	3,02	
12 месеци	30	5,50±0,24	5,1/5,9	5,5 (5,3-5,7)	1,97	
18 месеци	30	5,27±0,17	5,0/5,7	5,2 (5,2-5,4)	1,07	
Група II - 4MATRIX + PRF						
нулта	30	5,79±0,27	5,3/6,3	5,8 (5,5-6,0)	4,00	Chi-Square=86,520; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	5,43±0,25	5,0/5,8	5,4 (5,2-5,7)	2,97	
12 месеци	30	4,87±0,23	4,8/5,3	5,2 (5,0-5,2)	1,97	
18 месеци	30	4,10±0,14	4,6/5,8	4,8 (4,7-5,0)	1,07	
¹Friedman Test *сигнификантно за p<0,05						

Во периодот на следење, согледано беше сигнификантно опаѓање (Friedman Test) на нивото на клинички губиток на атачмент (CAL) во групите (4MATRIX и 4MATRIX+PRF). Анализата во двете групи укажа дека CAL беше со највисоки просечни вредности пред интервенцијата и најниски 18 месеци по неа (табела 16). Дополнително беше применета Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите на CAL, во секоја од групите поединечно во шестте временски комбинации. За толкувањето на добиените резултати применета беше корекцијата со Bonferroni, и ниво на сигнификантност од p<0,012 (табела 17-18 и график 19a-б).

Група I (4MATRIX) – просечното ниво на клинички губиток на атачмент – CAL беше најголема во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX и изнесуваше 5,78±0,27 mm. со min/max вредност од 5,3/6,3 mm. Во постоперативниот период на следење, вредноста на CAL постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од 5,27±0,17 mm. со min/max вредност од 5,0/5,7 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, по 18 месеци, CAL беше помала од 5,2 mm. За p<0,05, утврдена

беше сигнификатна разлика во CAL меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,775; $df=3$; $p=0,0001$), (табела 16).

За $p<0,012$, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантна разлика во нивото на клинички губиток на атачмент – CAL кај сите шест анализирани временски комбинации за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,961$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,817$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,816$; $p=0,0001$; г) 12/6 месеци за $Z=4,867$; $p=0,0001$; д) 18/6 месеци за $Z=-4,816$; $p=0,0001$ и е) 18/12 месеци за $Z=-4,585$; $p=0,0001$ (табела 17 и график 19а).

Табела 17. Споредба на CAL во шест временски комбинации - Група I (4MATRIX)

Група I – 4MATRIX	Клинички губиток на атачмент - CAL		
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта
Z	(-4,961) ^c	(-4,817) ^c	(-4,816) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	CAL6<CALo -28 CAL6>CALo -0 CAL6=CALo -2	CAL12<CALo-29 CAL12>CALo-0 CAL12=CALo -1	CAL18<CALo-30 CAL18>CALo-0 CAL18=CALo- 0
	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-4,867) ^c	(-4,816) ^c	(-4,585) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	CAL12<CAL6-29 CAL12>CAL6-0 CAL12=CAL6- 1	CAL18<CAL6-30 CAL18>CAL6-0 CAL18=CAL6- 0	CAL18<CAL12-27 CAL18>CAL12-1 CAL18=CAL12 -2
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови			

Анализата укажа дека нивото на клинички губиток на атачмент – CAL прикажа сигнификантно пониски вредности по 6, 12 и 18 месеци од интервенцијата со 4MATRIX споредено со пред интервенцијата за консеквентно 28(93,3%) vs. 29(96,7%) vs. 30(100%) од пациентите.

Шест односно дванаесет месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, CAL без промена беше регистриран кај консеквентно 2(6,7%) vs.1(3,3%) пациент.

Во шестте временски комбинации, имаше само 1 (3,3%) случај на зголемување на нивото на клинички губиток на атачмент – CAL. Ова влошување на состојбата беше регистрирано при евалуацијата на 18 споредено со 12 месеци (Табела 17).

Кај 2 (6,7%) од пациентите, нивото на CAL постигнато по 12 споредено со 18 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменето, додека кај 27 (90%) од пациентите имаа сигнификантно подобрување.

Група II (4MATRIX+PRF) – просечното ниво на клинички губиток на атачмент – CAL беше најголемо пред оперативниот третман со 4 MATRIX+PRF и изнесуваше $5,79 \pm 0,27$ mm. со min/max вредност од 5,3/6,3 mm. Во постоперативниот период на следење, нивото на CAL опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,10 \pm 0,14$ mm. и min/max вредност од 4,6/5,8 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, нивото на клинички губиток на атачмент – CAL по 18 месеци беше помал од 4,8 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на нивото на CAL (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=86,520; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 16 и график 19б).

Табела 18. Споредба на CAL во шест временски комбинации - група II (4MATRIX+PRF)

Група II – 4MATRIX + PRF	Клинички губиток на атачмент - CAL		
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта
Z	(-4,813) ^c	(-4,801) ^c	(-4,793) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	CAL6<CAL0 -30 CAL6>CAL0 -0 CAL6=CAL0 -0	CAL12<CAL0-30 CAL12>CAL0-0 CAL12=CAL0-0	CAL18<CAL0-30 CAL18>CAL0-0 CAL18=CAL0-0
	12 / 6 месеци	18 / 6 месеци	18 / 12 месеци
Z	(-4,828) ^c	(-4,780) ^c	(-4,212) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	CAL12<CAL6-30 CAL12>CAL6-0 CAL12=CAL6-0	CAL18<CAL6-29 CAL18>CAL6-1 CAL18=CAL6-0	CAL18<CAL12-29 CAL18>CAL12-1 CAL18=CAL12-0
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови			

За $p < 0,012$, во група II (4MATRIX+PRF), беше утврдена сигнификантна разлика во нивото на клинички губиток на атачмент – CAL кај сите 6 анализирани временски комбинации за консеквентно Wilcoxon Signed Ranks Test: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,813$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,801$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,793$; $p=0,0001$; г) 12/6 месеци за $Z=4,828$; $p=0,0001$; д) 18/6 месеци за $Z=-4,780$; $p=0,0001$ и е) 18/12 месеци за $Z=-4,212$; $p=0,0001$ (табела 18 и график 19).

На 6 месеци по интервенцијата споредено со пред интервенцијата, кај сите 30 (100%) пациенти од група II (4MATRIX+PRF), беше регистрирано сигнификантно пониско ниво на клинички губиток на атачмент – CAL.

На 18 месеци по интервенцијата со 4MATRIX+PRF споредено со 6 односно 12 месеци, регистриран беше по 1 (3,3%) случај на зголемување на нивото на клинички губиток на атачмент – CAL односно влошување на состојбата (табела 18).

Графичкиот приказ на интрагрупната споредба на ниво на клинички губиток на атачмент – CAL во секоја од двете групи во четирите времиња на следење е даден на график 19а-б.

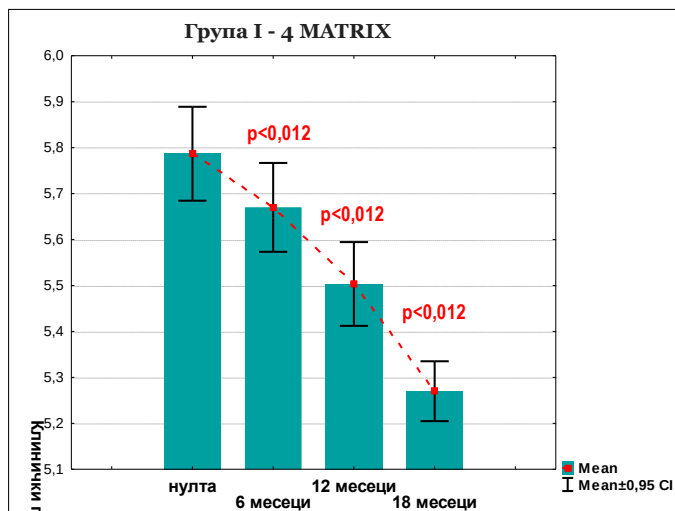


График 19а. Интрагрупна споредба на CAL во четири времиња – 4 MATRIX

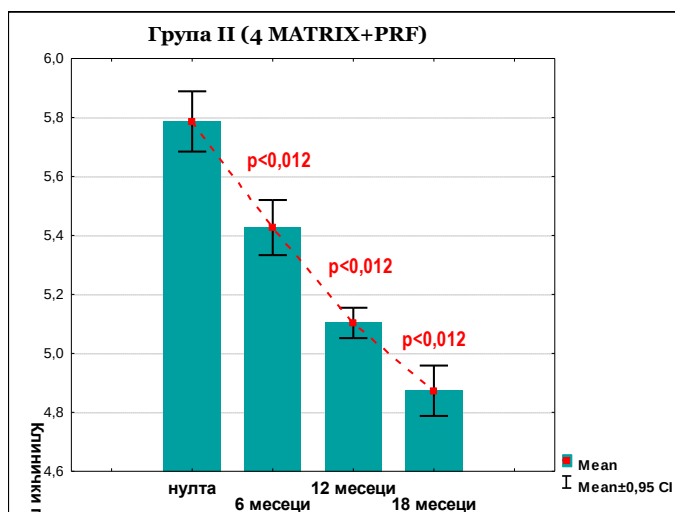


График 19б. Интрагрупна споредба на CAL во четири времиња – 4 MATRIX+PRF

7.2.4.2. Меѓугрупна споредба на CAL

Пред интервенцијата, на 6, 12 и 18 месеци по оперативниот третман направена беше споредба на нивото на клинички губиток на атачмент – CAL меѓу пациентите од двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) (табела 19 и график 20). Пред оперативната интервенција, за $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на CAL (Mann-Whitney U Test: $Z=0,000$; $p=1,000$) што овозможи споредба на овој параметар во трите постоперативни времиња.

Табела 19. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/4MATRIX+PRF) според CAL во четири времиња

Меѓугрупна споредба	Клинички губиток на атачмент - CAL					p
	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
Нулта – пред операција						
4 MATRIX	30	5,79	0,27	5,3/6,3	5,8 (5,5-6,0)	Z=-0,000; p=1,000
4 MATRIX + PRF	30	5,79	0,27	5,3/6,3	5,8 (5,5-6,0)	
6 месеци						
4 MATRIX	30	5,67	0,26	5,2/6,1	5,7 (5,4-5,9)	Z=-3,267; p=0,0011*
4 MATRIX + PRF	30	5,43	0,25	5,0/5,8	5,4 (5,2-5,7)	
12 месеци						
4 MATRIX	30	5,50	0,24	5,1/5,9	5,5 (5,3-5,7)	Z=-5,529; p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	5,10	0,14	4,8/5,3	5,2 (5,0-5,2)	
18 месеци						
4 MATRIX	30	5,27	0,17	5,0/5,7	5,2 (5,2-5,4)	Z=-5,839; p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	4,83	0,23	4,6/5,8	4,8 (4,7-5,0)	
¹ Mann-Whitney U Test *сигнификантно за p<0,05						

Анализата на 6, 12 и 18 месеци по оперативната интервенција, за $p < 0,05$, укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на клиничкиот губиток на атачмент – CAL (табела 19 и график 20).

Согледано беше дека на:

- 6 месеци** – просечната ниво на клинички губиток на атачмент – CAL во групата третирана со 4MATRIX и онаа третирана со 4MATRIX+PRF изнесуваше консеквентно $5,67 \pm 0,26$ mm. со min/max од 5,2/6,1 mm. vs. $5,43 \pm 0,25$ mm. со min/max од 5,0/5,8 mm. Кај 50% пациенти со 4 MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF нивото на CAL беше помало од консеквентно 5,7 mm. vs. 5,4 mm. За $p < 0,05$, 6 месеци по интервенцијата, постоеше сигнификантно помало ниво на клинички губиток на атачмент – CAL во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,367$; $p=0,0011$.

- 12 месеци** – анализата укажа дека во двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF) просечното ниво на клинички губиток на атачмент – CAL изнесуваше консеквентно $5,50 \pm 0,24$ mm. со min/max од 5,1/5,9 mm. vs. $5,10 \pm 0,14$ mm. со min/max од 4,8/5,3 mm. Кај 50% пациенти третирани со 4 MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF, нивото на CAL беше помало од консеквентно 5,5 mm. vs. 5,2 mm. За $p < 0,05$, една година по интервенцијата, постоеше сигнификантно помало ниво на CAL во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,529$; $p = 0,0001$.
- 18 месеци** – просечното ниво на CAL во група I (4MATRIX) односно во група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше консеквентно $5,27 \pm 0,17$ mm. со min/max вредност од 5,0/5,7 mm. vs. $4,83 \pm 0,23$ mm. со min/max вредност од 4,6/5,8 mm. Кај 50% пациенти со 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF нивото на CAL беше помало од консеквентно 5,5 mm. односно 4,8 mm. За $p < 0,05$, постоеше сигнификантно помало ниво на CAL кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF споредено со оние кои беа третирани само со 4MATRIX (Mann-Whitney U Test: $Z = -5,839$; $p = 0,0001$).

Во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, беше регистрирана сигнификантно помало ниво на клинички губиток на атачмент – CAL споредено со пациентите третирани само со 4MATRIX.

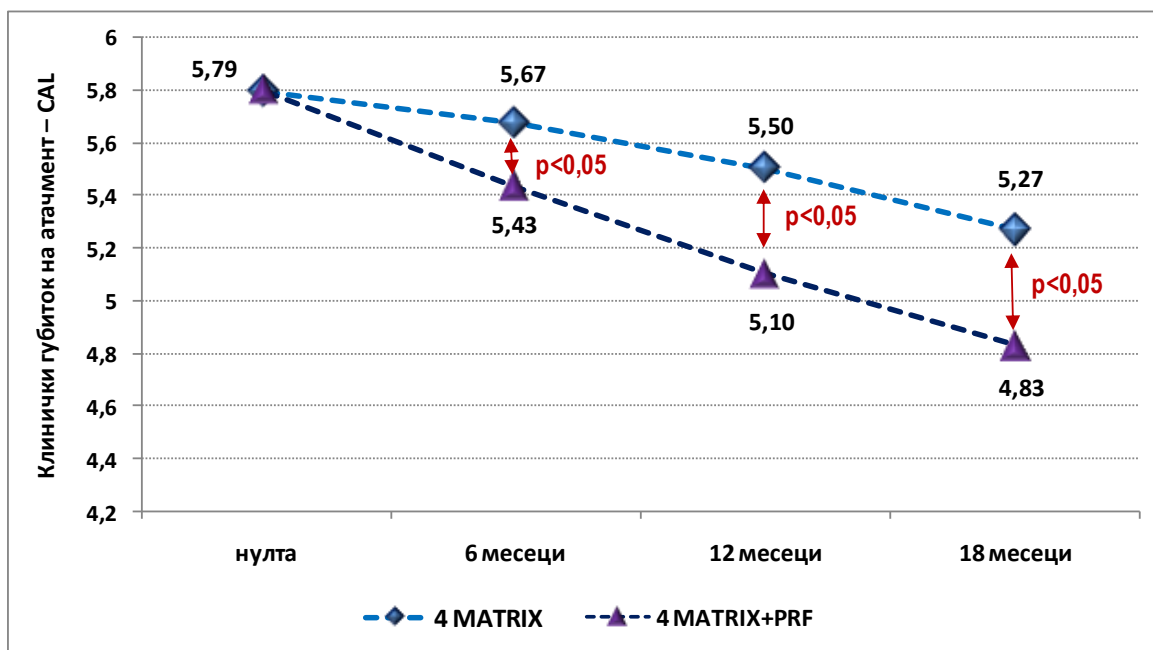


График 20. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според просечен CAL во четири времиња

7.2.5. Индекс на гингивално крварење - BOP

Индексот на гингивално крварење при сондирање - BOP укажува на крварењето кое се јавува 20 секунди по лесен притисок со тапа пародонтална сонда, од базата на папилата кон нејзиниот врв. Пациентите од двете групи третирани со 4MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF беа анализирани во однос на BOP во четири времиња (пред оперативната интервенцијата и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата).

Скорирањето на индексот на гингивално крварење - BOP беше со вредности од 0 - 4 каде: 0 - нема крварење; 1 - точка (20-30 секунди по сондирањето); 2 - линија (20-30 секунди по сондирање видлива тенка линија или повеќе крваречки точки); 3 - триаголник (20-30 секунди по сондирањето просторот на интерденталниот триаголник се исполнува со крв); и 4 - капка (профузно крварење непосредно по сондирањето).

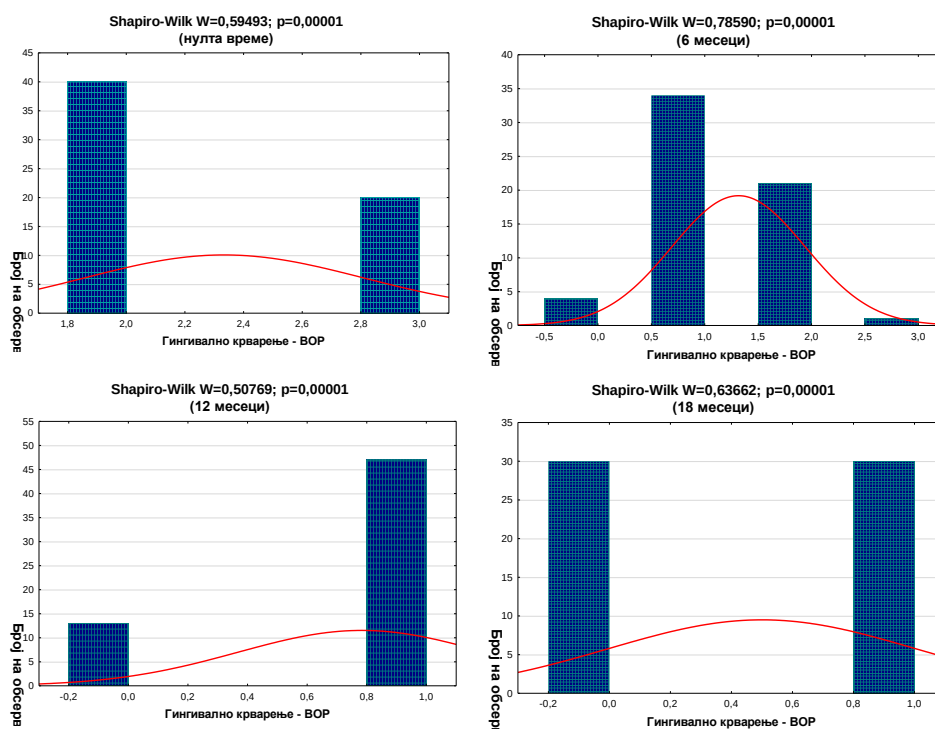


График 21. Дистрибуција на фреквенции на индекс на гингивално крварење – BOP во четири времиња

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за индексот на гингивално крварење - BOP, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња на мерење и тоа за: а) нулта - Shapiro-Wilk $W=0,5949$; $p=0,00001$; б) 6 месеци -

Shapiro-Wilk $W=0,7859$; $p=0,00001$; в) 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,5077$; $p=0,00001$; и г) 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6366$; $p=0,00001$ (график 9). За интрагрупна и меѓугрупна анализа на двете групи (4 MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според индексот на гингивално крварење - BOP беа применети непараметарски тестови.

7.2.5.1. Интрагрупна споредба на BOP

Согласно табела 20, во група I (4MATRIX) и во група II (4MATRIX+PRF), согледано беше сигнификантно опаѓање (Friedman Test) на индексот на гингивално крварење - BOP во текот на четирите времиња на мерење со највисоко просечно ниво во нулта време (пред интервенцијата) и најниско просечно ниво по 18 месеци.

Дополнително, за утврдување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите за индексот на гингивално крварење - BOP, во секоја од групите поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test. Разликите беа тестирани со Wilcoxon signed rank test во шест временски комбинации, и согласно корекцијата со Bonferroni за ниво на сигнификантност беше прифатено $p<0,012$ (Табела 21-22).

Табела 20. Интрагрупна споредба на индекс на гингивални крварење во четири времиња

Интрагрупна споредба	Индекс на гингивално крварење - BOP					p
	Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Група I - 4MATRIX						
нулта	30	2,33±0,48	2/3	2 (2-3)	3,83	Chi-Square=68,432; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	1,40±0,62	1/3	1 (1-2)	2,73	
12 месеци	30	0,73±0,45	0/1	1 (0-1)	1,82	
18 месеци	30	0,57±0,50	0/1	1 (0-1)	1,62	
Група II - 4MATRIX + PRF						
нулта	30	2,33±0,48	2/3	2 (2-3)	3,90	Chi-Square=72,778; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	1,23±0,63	2/1	1 (1-2)	2,62	
12 месеци	30	0,83±0,38	0/1	1 (1-1)	2,02	
18 месеци	30	0,43±0,50	0/1	0 (0-1)	1,47	
¹Friedman Test						

Група I (4MATRIX) – просечниот BOP беше највисок во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX, и изнесуваше $2,33 \pm 0,48$ со min/max вредност од 3/2. Во постоперативниот период на следење, вредноста на BOP опаѓаше со најниска

просечна вредност од $0,57 \pm 0,50$ со min/max вредност од 0/1 по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, 18 месеци после интервенцијата, BOP беше помал од 1.

Во група I (4MATRIX), за $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на висината на BOP (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=68,432; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 20).

Табела 21. Споредба на BOP во шест временски комбинации - група I (4MATRIX)

Група I – 4 MATRIX	Индекс на гингивално крварење - BOP		
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта
Z	(-4,064) ^c	(-4,893) ^c	(-4,950) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	BOP6<BOP0 -20 BOP6>BOP0 -0 BOP6=BOP0 -10	BOP12<BOP0 -30 BOP12>BOP0 -0 BOP12=BOP0 -0	BOP18<BOP0 -30 BOP18>BOP0 -0 BOP18=BOP0 -0
	12 / 6 месеци	18 / 6 месеци	18 / 12 месеци
Z	(-3,625) ^c	(-3,800) ^c	(-1,387) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,166
Утврдена промена	BOP12<BOP6-17 BOP12>BOP6-1 BOP12=BOP6- 12	BOP18<BOP6-19 BOP18>BOP6-1 BOP18=BOP6- 10	BOP18<BOP12 -9 BOP18>BOP12-4 BOP18=BOP12 -17
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови			

Во група I (4MATRIX), за $p < 0,012$, анализата со Wilcoxon Signed Ranks Test укажа на сигнификантна разлика во однос на BOP кај 5 од 6 анализирани временски комбинации за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,064$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,893$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,950$; $p=0,0001$; г) 12/6 месеци за $Z=-3,625$; $p=0,0001$; и д) 18/6 месеци за $Z=-3,800$; $p=0,0001$. За $p > 0,012$, немаше сигнификантна разлика во висината на BOP кај временската комбинација 18/12 месеци за $Z=-1,387$; $p=0,166$ (табела 21 и график 22).

Во оваа група, сигнификантно понизок индекс на гингивално крварење - BOP беше регистрирана на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата со 4MATRIX споредено со пред интервенцијата за консеквентно 20 (66,7%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) од пациентите.

По 6 месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, BOP без промена беше регистриран кај 10 (33,3%) од пациентите.

Случаи на зголемување на вредностите на ВОР односно влошување на состојбата со гингивалното крварење беа регистрирани на 12 споредено со 6 месеци по интервенцијата кај 1 (3,3%) пациенти како и на 18 споредено со 6 и 12 месеци кај консеквентно 1 (3,3%) vs. 4 (13,3%) пациенти (табела 21).

Кај 17 (56,7%) од пациентите, вредноста за ВОР постигната по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменета и по 18 месеци. Кај 9 (30%) од пациентите беше забележано сигнификантно подобрување на ВОР на 18 споредено со 12 месеци.

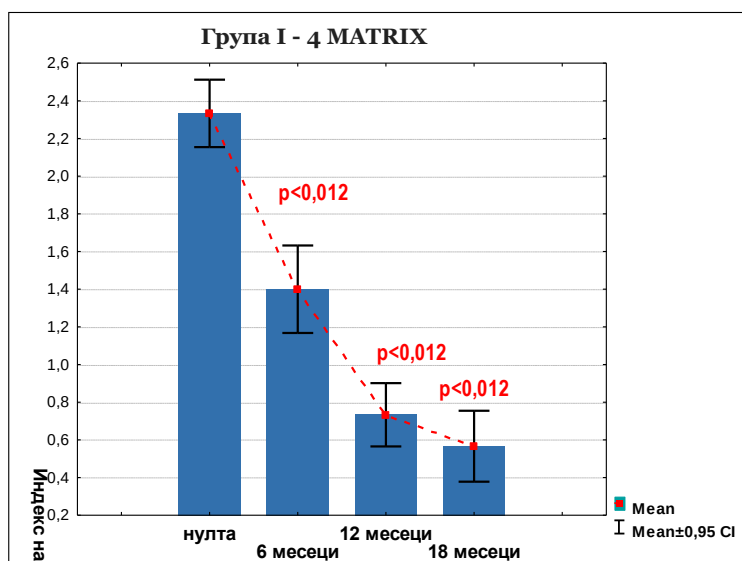


График 22. Интрагрупна споредба на ВОР во четири времиња - 4 MATRIX

Група II (4MATRIX+PRF) – во оваа група, индексот на гингивално крварење (ВОР) беше највисок во нулта време и изнесуваше $2,33 \pm 0,48$ со min/max вредност од 2/3. Во постоперативниот период на следење, вредноста на ВОР постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $0,43 \pm 0,50$ со min/max вредност од 0/1 по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на ВОР беше помала од нула. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на вредностите на ВОР (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=72,778; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 20 и график 23).

Анализата со Wilcoxon Signed Ranks Test, за $p < 0,012$, укажа на сигнификантна разлика кај сите 6 анализирани временски комбинации во однос на индексот на гингивално крварење - ВОР за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,443$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,919$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,875$; $p=0,0001$; г) 12/6

месеци за $Z=-2,828$; $p=0,0001$; д) 18/6 месеци за $Z=-4,179$; $p=0,0001$ и г) 18/12 месеци за $Z=-3,464$; $p=0,0001$ (табела 22).

Сигнификантно понизок ВОР односно сигнификантно помал индекс на гингивално крварење во група I (4MATRIX+PRF), беше регистрирана на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата споредено со пред оперативната интервенција кај 24 (80%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти.

Табела 22. Споредба на ВОР во шест временски комбинации - 4MATRIX+PRF

Група II – 4MATRIX + PRF	Индекс на гингивално крварење - ВОР		
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта
Z	(-4,443) ^c	(-4,919) ^c	(-4,875) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	BOP6<BOPo - 24 BOP6>BOPo - 0 BOP6=BOPo - 6	BOP12<BOPo - 30 BOP12>BOPo - 0 BOP12=BOPo - 0	BOP18<BOPo - 30 BOP18>BOPo - 0 BOP18=BOPo - 0
	12 / 6 месеци	18 / 6 месеци	18 / 12 месеци
Z	(-2,828) ^c	(-4,179) ^c	(-3,464) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,001*
Утврдена промена	BOP12<BOP6 - 13 BOP12>BOP6 - 2 BOP12=BOP6 - 15	BOP18<BOP6 - 20 BOP18>BOP6 - 0 BOP18=BOP6 - 10	BOP18<BOP12 - 12 BOP18>BOP12 - 0 BOP18=BOP12 - 18
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови			

На 6 месеци споредено со пред интервенцијата, намалување на ВОР беше постигнато кај мнозинството пациенти 24 (80%) со исклучок на 6 (20%) каде не беше регистрирана промена.

Зголемување на ВОР односно влошување на состојбата со гингивалното крварење беше регитрирана кај 2 (6,7%) пациенти и тоа на 12 споредено со 6 месеци по третманот со 4MATRIX+PRF (Табела 22).

Намалување на ВОР кај сите 30 (100%) пациенти третирани со 4MATRIX+PRF, споредено со нулта, беше регистрирано на 12 односно 18 месеци по интервенцијата. Кај 18 (60%) пациенти, вредноста за ВОР постигната по 18 споредено со 12 месеци остана непроменета, а кај 12 (40%) имаше сигнификантно подобрување (табела 22).

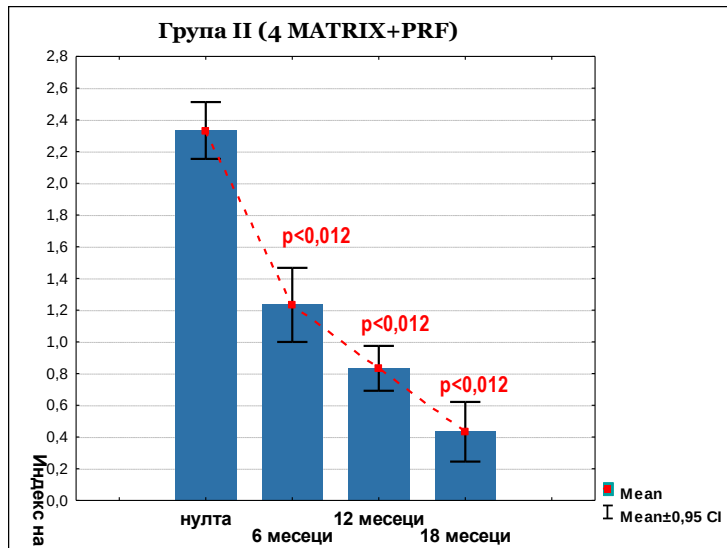


График 23. Интрагрупна споредба на BOR во четири времиња - 4 MATRIX+PRF

Во двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF), направена беше дополнителна анализа според скорирани индекс на гингивално крварење - BOR во пет категории и тоа: 0 - нема крварење; 1 - точка (20-30 секунди по сондирањето); 2 - линија (20-30 секунди по сондирање видлива тенка линија или повеќе крваречки точки); 3 - триаголник (20-30 секунди по сондирањето просторот на интерденталниот триаголник се исполнува со крв); и 4-капка (профузно крварење непосредно по сондирањето). Анализата беше направена во четири времиња (нулта, и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата).

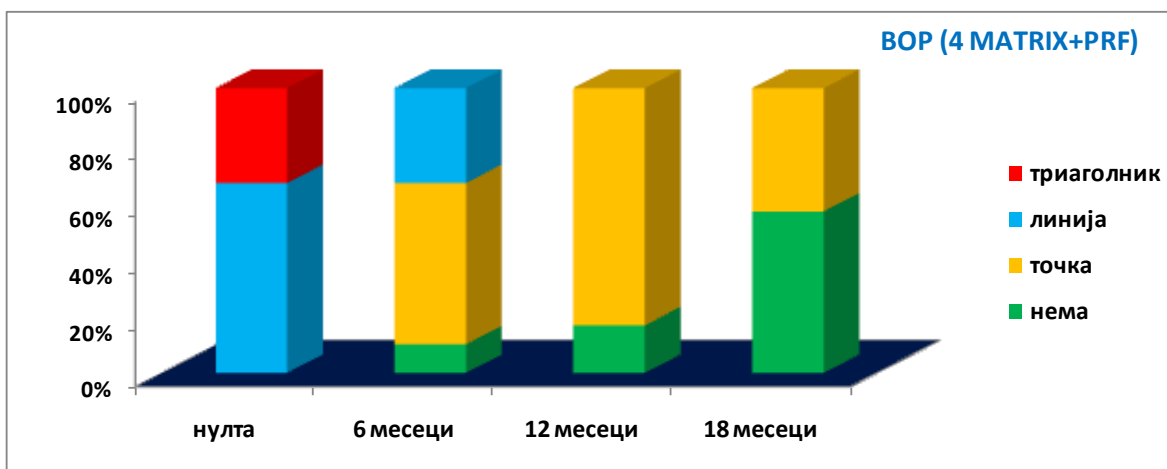
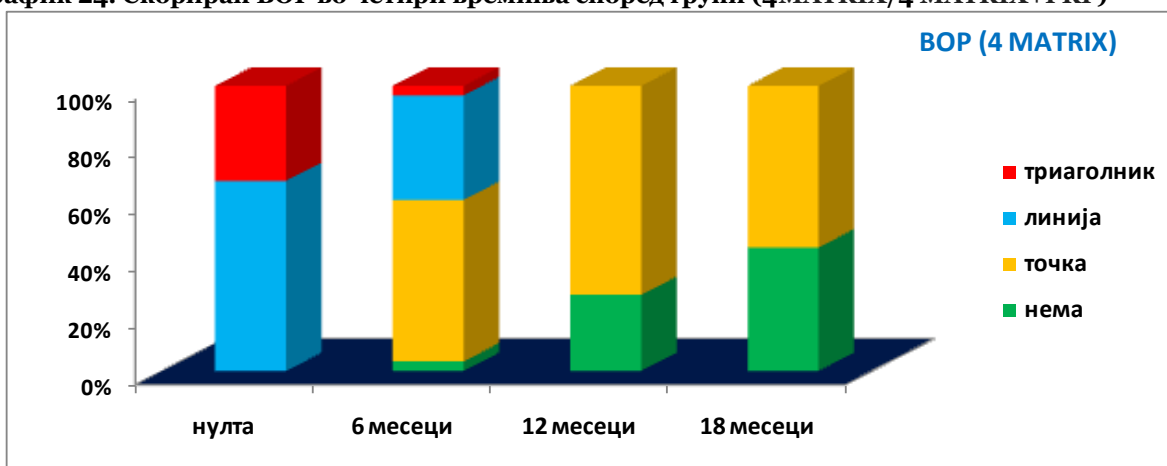
Табела 23. Скориран ВОР во четири времиња според групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF)

Скориран индекс на гингивално крварење - ВОР	Групи	
	Група I - 4 MATRIX	Група II - 4 MATRIX + PRF
Нулта – пред операција		
0 - нема крварење	-	-
1 - точка	-	-
2 - линија	20 (66,67%)	20 (66,67%)
3 - триаголник	10 (33,33%)	10 (33,33%)
6 месеци		
0 - нема крварење	1 (3,33%)	3 (10%)
1 - точка	17 (56,67%)	17 (56,67%)
2 - линија	11 (36,67%)	10 (33,33%)
3 - триаголник	1 (3,33%)	-
12 месеци		
0 - нема крварење	8 (26,67%)	5 (16,67%)
1 - точка	22 (73,33%)	25 (83,33%)
2 - линија	-	-
3 - триаголник	-	-
18 месеци		
0 - нема крварење	13 (43,33%)	17 (56,67%)
1 - точка	17 (56,67%)	13 (43,33%)
2 - линија	-	-
3 - триаголник	-	-
0 - нема крварење; 1-точка (20-30 секунди по сондирањето); 2-линија (20-30 секунди по сондирање тенка линија или повеќе крваречки точки); 3-триаголник (20-30 секунди по сондирањето просторот на интерденталниот триаголник се исполнува со крв); *4-капка (профузно крварење непосредно по сондирањето) не беше утврдено		

- **нулта време (пред интервенција)** – пред интервенцијата и во двете групи утврдена беше подеднаква дистрибуција на индекс на гингивално крварење - ВОР како линија односно како триаголник за консеквентно 20 (66,7%) vs. 10 (33,3%).
- **6 месеци по интервенцијата** – во група I (4MATRIX), 6 месеци по оперативната интервенција, имаше 1 (3,3%) пациент со ВОР - триаголник, 11 (36,7%) со ВОР - линија и 17 (56,7%) со ВОР - точка. Само 1 (3,3%) пациент од оваа група беше без гингивално крварење. Во група II (4MATRIX+PRF), 3 (10%) пациенти немаа гингивално крварење, 17 (56,7%) имаа ВОР - точка и 10 (33,3%) беа со ВОР -линија. Кај ниеден пациент од група II не беше регистриран ВОР - триаголник.

- **12 месеци по интервенцијата** – во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF) без гингивално крварење беа консеквентно 8 (26,7%) vs. 5 (16,7%), а со BOP – точка беа 22 (73,3%) vs. 25 (83,3%).
- **18 месеци по интервенцијата** – во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF) без гингивално крварење беа консеквентно 13 (43,3%) vs. 17 (56,7%), а со BOP – точка беа 17 (56,7%) vs. 13 (43,3%).
- **цел период на следење** - кај ниеден пациент од двете групи не беше регистриран BOP – капка (профузно крварење непосредно по сондирање).

График 24. Скориран BOP во четири времиња според групи (4MATRIX/4 MATRIX+PRF)



7.2.5.2. Меѓугрупна споредба на ВОР

Во овој дел, направена беше споредба помеѓу двете групи (4MATRIX/4 MATRIX+PRF) во однос на индексот на гингивално крварење – ВОР во четири времиња (табела 24 и график 25). Во нулта време (пред оперативната интервенцијата) состојбата беше еднаква во двете групи со просечна вредност на ВОР од $2,33 \pm 0,48$ и min/max вредност од 2/3. За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на висината на ВОР (Mann-Whitney U Test: $Z=0,000$; $p=1,000$) што овозможи понатамошна постоперативна споредба.

Табела 24. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/4MATRIX+PRF) според ВОР во четири времиња

Меѓугрупна споредба	Индекс на гингивално крварење - ВОР					p
	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
Нулта – пред операција						
4 MATRIX	30	2,33	0,48	2/3	2 (2-3)	Z=-0,000; p=1,000
4 MATRIX + PRF	30	2,33	0,48	2/3	2 (2-3)	
6 месеци						
4 MATRIX	30	1,40	0,62	0/3	1 (1-2)	Z=-0,769; p=0,4420
4 MATRIX + PRF	30	1,23	0,63	0/2	1 (1-1)	
12 месеци						
4 MATRIX	30	0,73	0,45	0/1	1 (0-1)	Z=0,665; p=0,5059
4 MATRIX + PRF	30	0,83	0,38	0/1	1 (1-1)	
18 месеци						
4 MATRIX	30	0,57	0,50	0/1	1 (0-1)	Z=-0,887; p=0,3750
4 MATRIX + PRF	30	0,43	0,50	0/1	0 (0-1)	
Mann-Whitney U Test				*сигнификантно за p<0,05		

На 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата, за $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за ВОР (табела 24).

Согледано беше дека на:

- **6 месеци** – просечниот ВОР во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF) изнесуваше консеквентно $1,40 \pm 0,62$ vs. $1,23 \pm 0,63$ со min/max вредност од 0/3 vs. 0/2. За $p > 0,05$, на 6 месеци по интервенцијата, постоеше несигнификантно помал ВОР во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,769$; $p=0,4420$.

- **12 месеци** – во група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF), просечниот индекс на гингивално крварење - BOP изнесуваше консеквентно $0,73 \pm 0,45$ vs. $0,83 \pm 0,38$ со min/max вредност од 0/1 и во двете групи. Една година по интервенцијата, за $p > 0,05$, утврден беше несигнификантно помал BOP во група I (4 MATRIX) споредено со група II (4MATRIX+PRF) за Mann-Whitney U Test: $Z=0,665$; $p=0,5059$.
- **18 месеци** – просечната вредност на BOP во група I (4MATRIX) односно група II (4 MATRIX+PRF), изнесуваше консеквентно $0,57 \pm 0,50$ vs. $0,43 \pm 0,50$ со min/max вредност од 0/1 и во двете групи. За $p > 0,05$, утврден беше несигнификантно помал BOP во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-0,887$; $p=0,3750$.

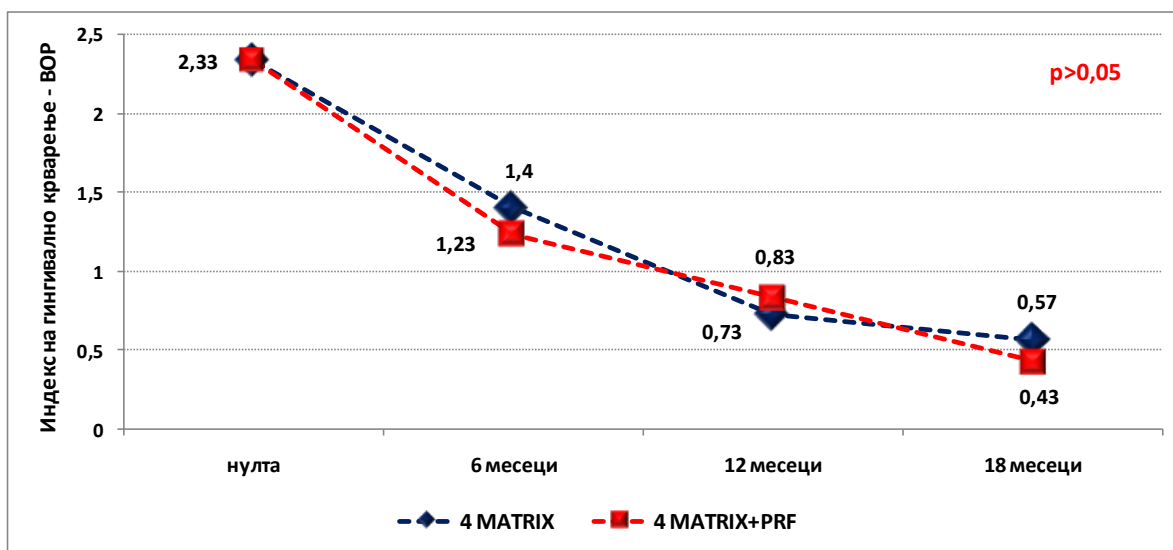


График 25. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според просечен BOP во четири времиња

7.2.6. Коскена деструкција - KD

Кај сите пациенти третирани со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF беше одредувана коскената деструкција (mm) во четири времиња (пред оперативната интервенцијата и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата).

Анализата на дистрибуцијата на вредностите добиени за коскената деструкција, укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите времиња на мерење и тоа за: а) нулта - Shapiro-Wilk $W=0,9271$; $p=0,0015$; б) 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9350$; $p=0,0033$; в) 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9505$; $p=0,0164$; и г) 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,9165$; $p=0,0006$ (График 18).

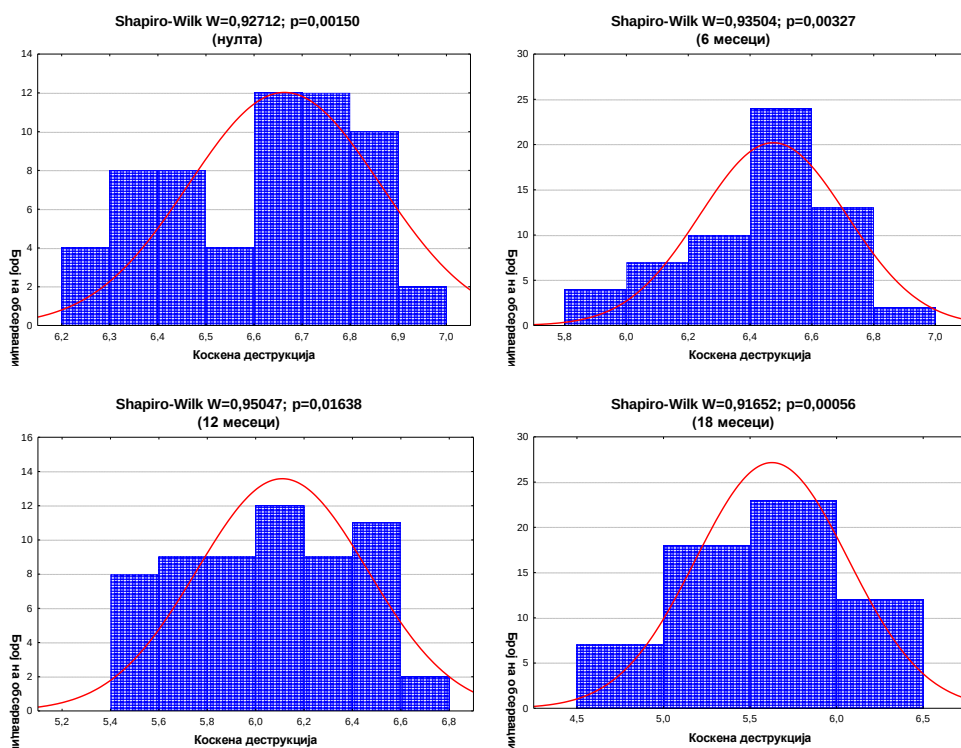
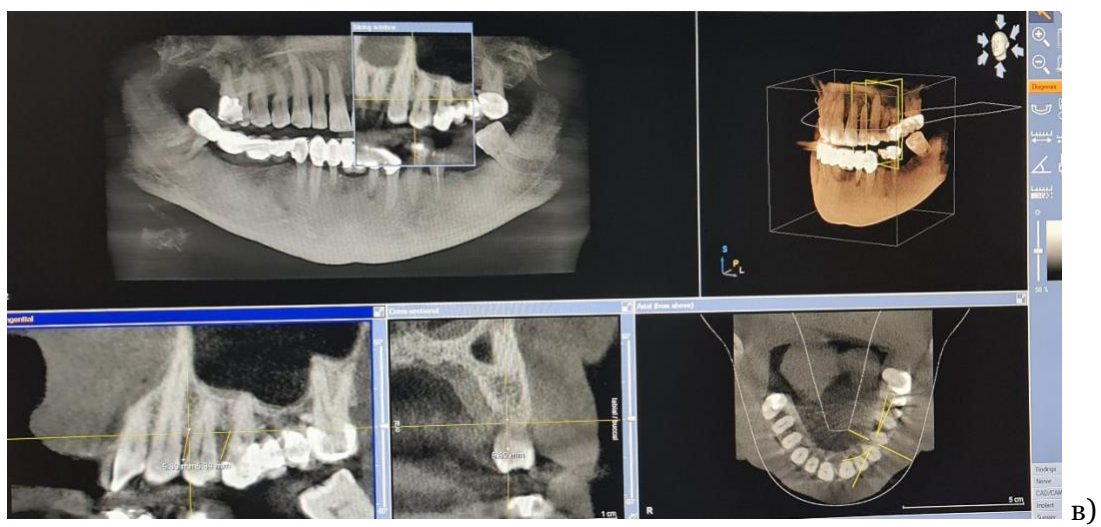
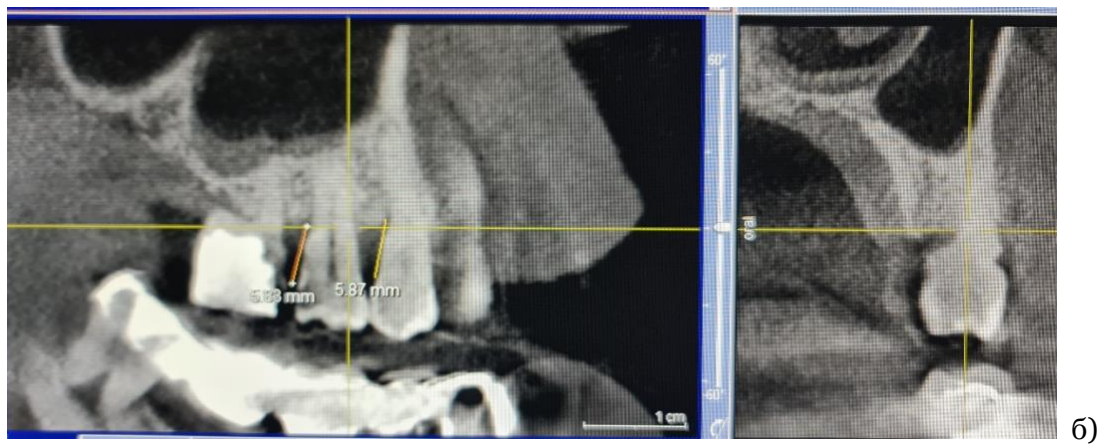
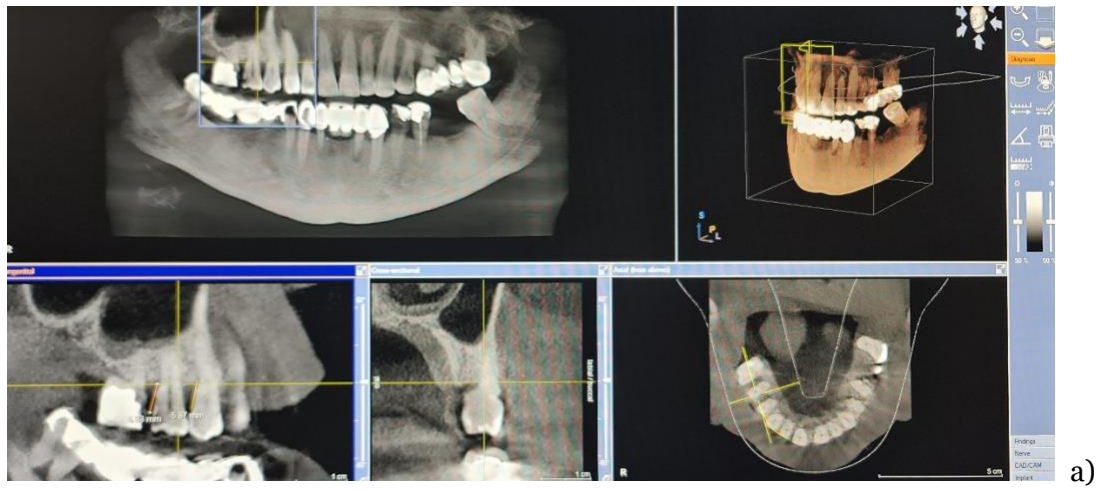
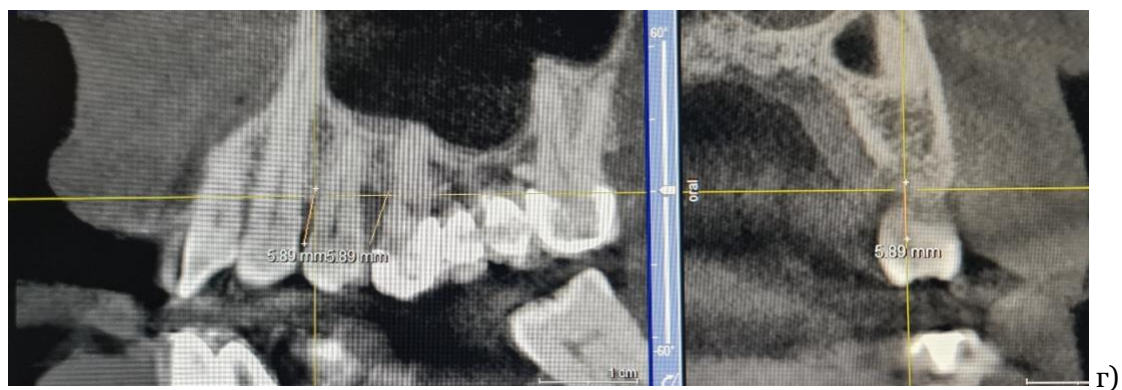


График 26. Дистрибуција на фреквенции на коскена деструкција во четири времиња

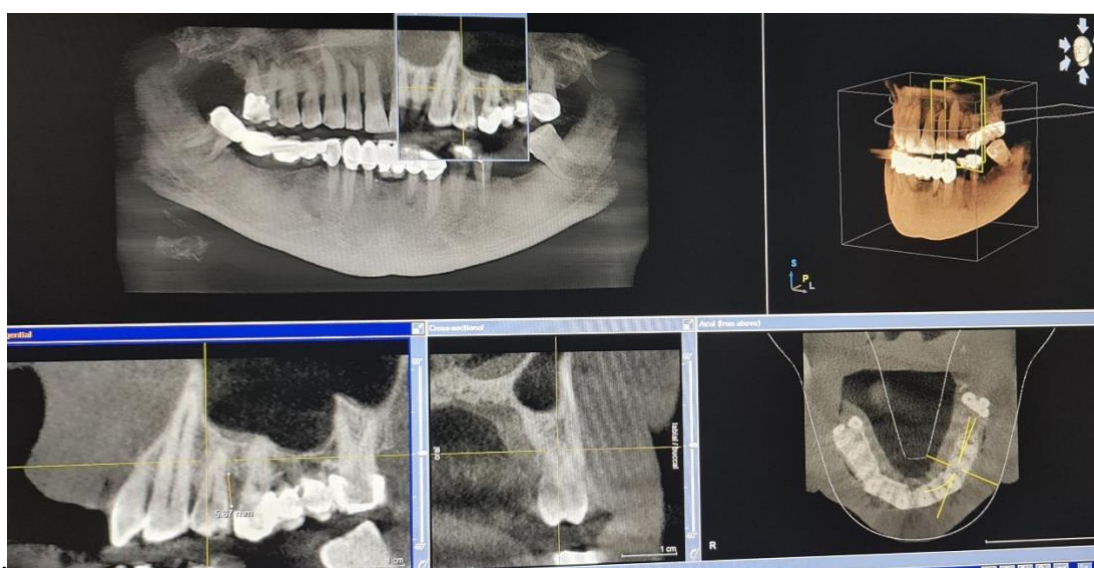
Коскената деструкција (mm) кај пациентите од двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно во четири времиња (пред и по интервенцијата), сл.12, 13, 14 и 15.



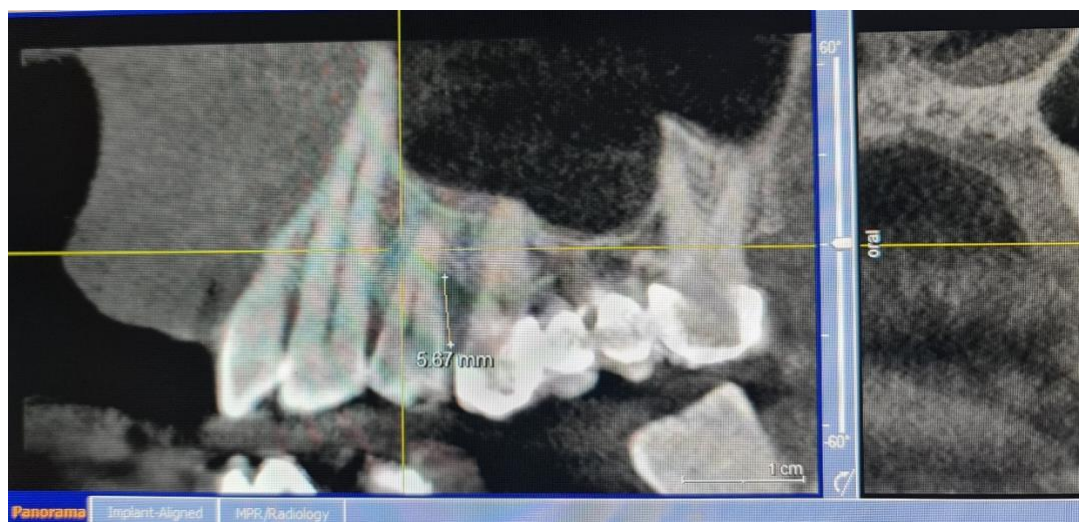


г)

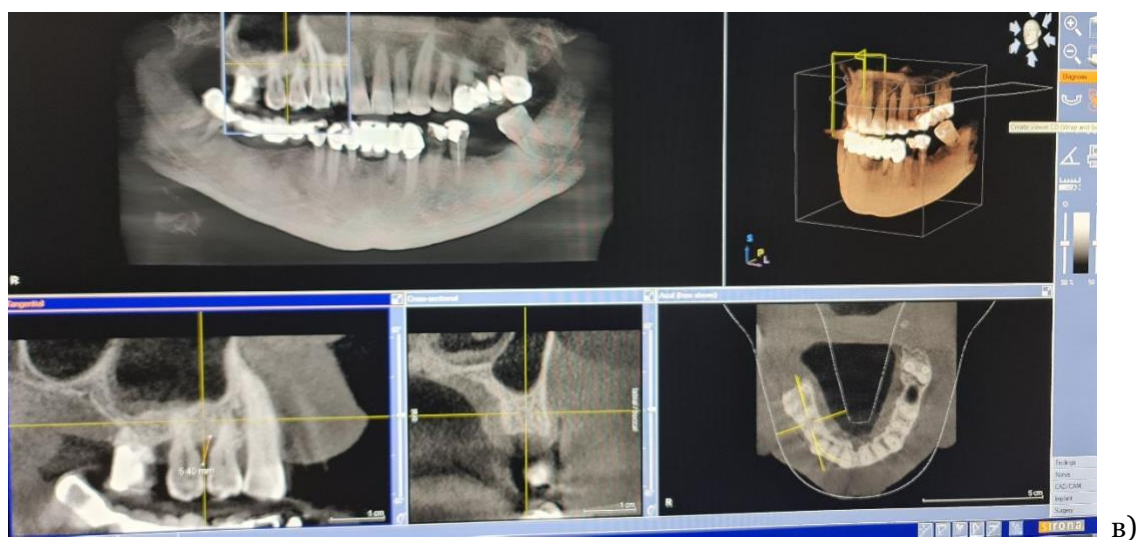
Сл. 12. Состојба на инфракоскение дефекти пред интервенција: а) и б) десно; в) и г) лево.



а)



б)

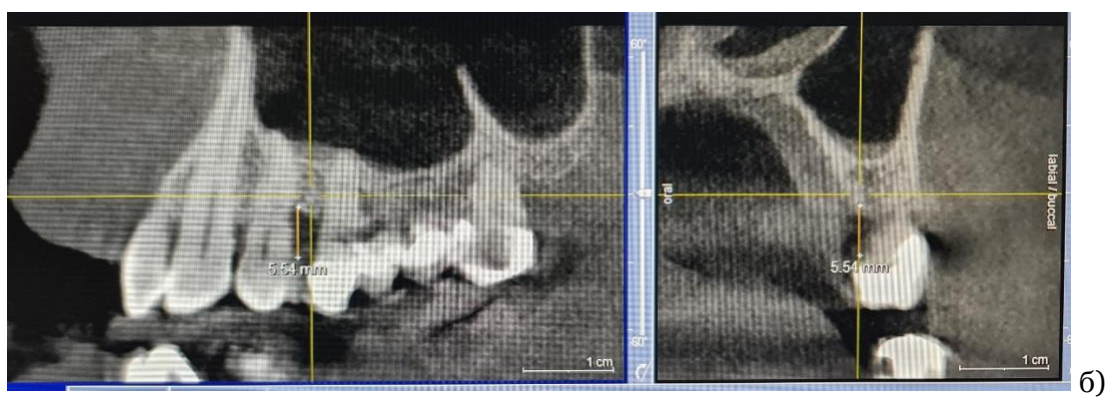
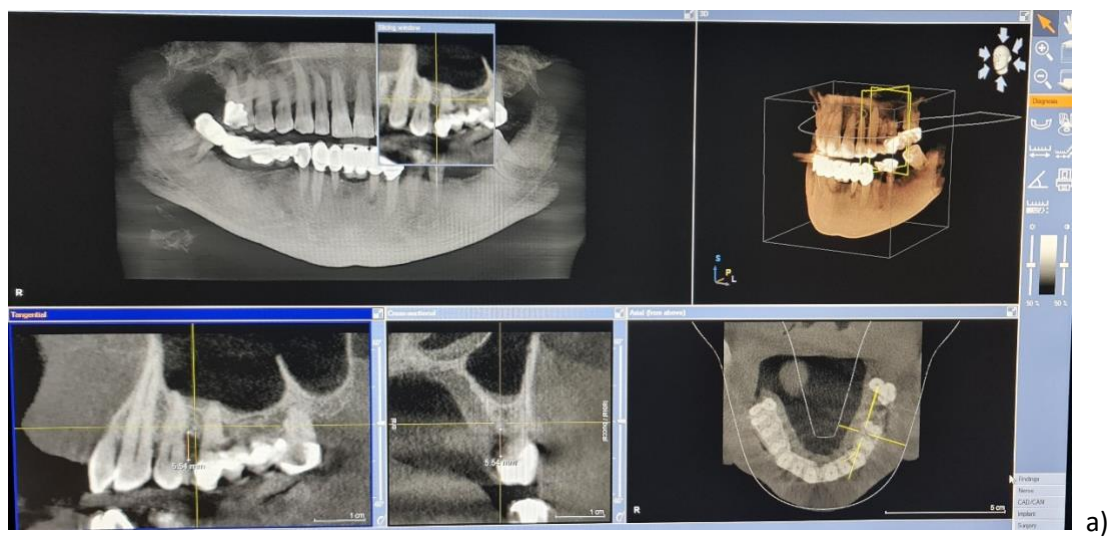


в)

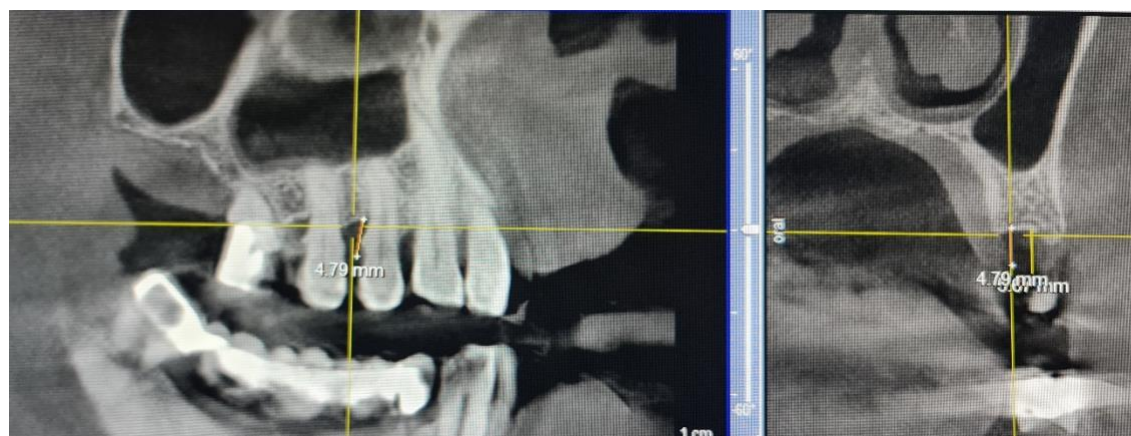
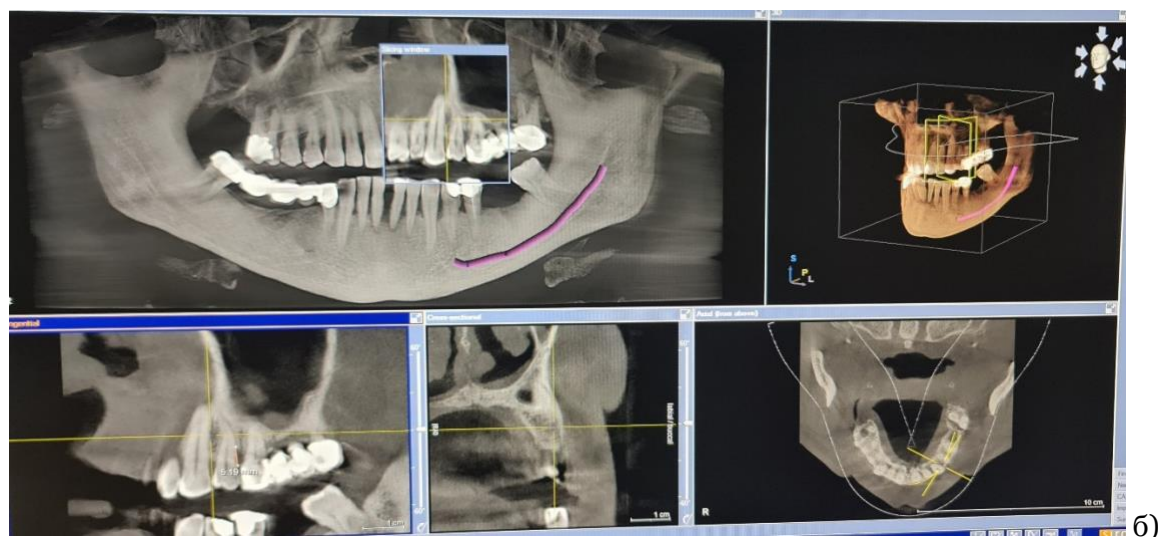
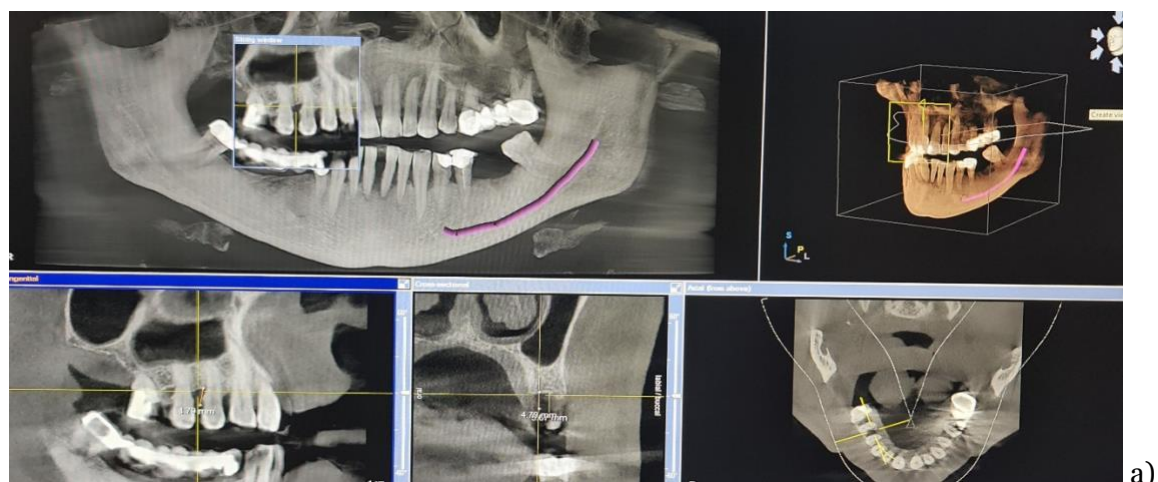


г)

Сл.13. Проценка на коскената деструкција со примена на СВСТ по 6 месеци од интервенцијата : а) и б) апликација 4MATRIX; в) и г) апликација 4MATRIX+PRF.



Сл.14. Проценка на коскената деструкција со примена на СВСТ по 12 месеци од интервенцијата : а) и б) апликација 4MATRIX; в) апликација 4MATRIX+PRF.



Сл.15. Проценка на коскената деструкција со примена на СВСТ по 18 месеци од интервенцијата : а) и б) апликација 4MATRIX; в) апликација 4MATRIX+PRF.

7.2.5.1. Интрагрупна споредба на коскена деструкција

Коскената деструкција – KD беше споредувано во 4 времиња (нулта, и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата) поединечно за група I (4MATRIX) односно група II (4MATRIX+PRF).

Во периодот на следење, во група I (4MATRIX) и група II (4MATRIX+PRF) беше согледано сигнификантно опаѓање на коскената деструкција. Во двете групи коскена деструкција беше со највисоки просечни вредности пред интервенцијата и најниски 18 месеци по неа (табела 25). Дополнително беше применета Post Hoc Test анализа за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите на коскената деструкција во секоја од групите поединечно во шестте временски комбинации. Согласно Bonferroni корекцијата, за ниво на сигнификантност беше прифатено $p < 0,012$ (табела 26-27 и график 27а-б).

Табела 25. Интрагрупна споредба на коскена деструкција во четири времиња

Интра-групна споредба	Коскена деструкција - KD					'p
	Број (N)	$\bar{X} \pm SD$	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
Група I - 4 MATRIX						
Нулта	30	6,66±0,20	6,3/7,0	6,7 (6,5-6,8)	3,63	Chi-Square=88,101; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	6,62±0,18	6,3/6,9	6,6 (6,5-6,8)	3,37	
12 месеци	30	6,39±0,19	6,0/6,7	6,4 (6,2-6,6)	2,00	
18 месеци	30	6,01±0,17	5,7/6,5	6,0 (5,9-6,1)	1,00	
Група II - 4 MATRIX + PRF						
Нулта	30	6,66±0,20	6,3/7,0	6,7 (5,5-6,8)	4,00	Chi-Square=90,000; df=3; p=0,0001*
6 месеци	30	6,33±0,19	6,0/6,5	6,4 (6,2-6,5)	3,00	
12 месеци	30	5,82±0,21	5,5/6,1	5,8 (5,6-6,0)	2,00	
18 месеци	30	5,24±0,25	4,8/5,8	5,2 (5,1-5,3)	1,00	
¹Friedman Test *сигнификантно за p<0,05						

Група I (4MATRIX) – просечната коскена деструкција беше најголема во нулта време (пред оперативниот третман со 4 MATRIX) и изнесуваше 6,66±0,20 mm. со min/max вредност од 6,3/7,0 mm. Во постоперативниот период на следење, коскената деструкција опаѓаше со најниска просечна вредност од 6,01±0,17 mm со min/max од 5,7/6,5 mm по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, по 18 месеци, коскената деструкција беше помала од 6,0 mm. Во рамките на оваа група, за $p < 0,05$, постоеше сигнификатна разлика

во коскената деструкција меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,101; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 25).

Дополнителните анализи со Wilcoxon Signed Ranks Test покажаа дека, за $p<0,012$, постои сигнификантна разлика меѓу сите шест анализирани временски комбинации во однос на коскената деструкција за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-2,588$; $p=0,011$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,915$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,818$; $p=0,0001$; г) 12/6 месеци за $Z=-5,103$; $p=0,0001$; д) 18/6 месеци за $Z=-4,820$; $p=0,0001$ и ѓ) 18/12 месеци за $Z=-4,819$; $p=0,0001$ (табела 26 и график 27а).

Табела 26. Споредба на KD во шест временски комбинации - Група I (4 MATRIX)

Група I – 4 MATRIX	Коскена деструкција - KD		
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта
Z	(-2,588) ^c	(-4,915) ^c	(-4,818) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,011*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	KD6<KD0 -8 KD6>KD0 -0 KD6=KD0 -22	KD12<KD0-30 KD12>KD0-0 KD12=KD0 -0	KD18<KD0-30 KD18>KD0-0 KD18=KD0- 0
	12 /6 месеци	18 / 6 месеци	18 /12 месеци
Z	(-5,103) ^c	(-4,820) ^c	(-4,819) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	KD12<KD6-30 KD12>KD6-0 KD12=KD6- 0	KD18<KD6-30 KD18>KD6-0 KD18=KD6- 0	KD18<KD12-30 KD18>KD12-0 KD18=KD12 -0
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p<0,012$ с. базирано на позитивни рангови			

Анализата укажа дека коскената деструкција беше сигнификантно помала на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата со 4 MATRIX споредено пред интервенцијата кај консеквентно 8 (26,7%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти.

Прогрес во намалување на коскената деструкција беше забележан на секое следно мерење со исклучок по 6 месеци споредено пред интервенцијата, кога беа регистрирани 22 (73,3%) пациенти без промена.

Во периодот на целото следење, не беше регистриран ни еден случај на влошување на процесот на коскена деструкција (табела 26).

Кај сите 30 (100%) пациенти, коскената деструкција на 18 месеци по третманот со 4 MATRIX беше сигнификантно помала споредено со 12 месеци.

Група II (4MATRIX+PRF) – просечната коскена деструкција беше најголема пред оперативниот третман со 4MATRIX+PRF и изнесуваше $6,66 \pm 0,20$ mm. со min/max вредност од 6,3/7,0 mm. Во постоперативниот период на следење, коскената деструкција опаѓаше со најниска просечна вредност од $5,24 \pm 0,25$ mm. со min/max од 4,8/5,8 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, коскената деструкција по 18 месеци беше помала од 5,2 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на коскената деструкција (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=90,000; $df=3$; $p=0,0001$) (табела 25).

Табела 27. Споредба на KD во шест временски комбинации - Група II (4MATRIX+PRF)

Група II – 4MATRIX + PRF	Коскена деструкција - KD		
	6 месеци/ нулта	12 месеци/ нулта	18 месеци/ нулта
Z	(-4,824) ^c	(-4,794) ^c	(-4,799) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	KD6<KD0 -30 KD6>KD0 -0 KD6=KD0 -0	KD12<KD0-30 KD12>KD0-0 KD12=KD0 -0	KD18<KD0-30 KD18>KD0-0 KD18=KD0- 0
	12 / 6 месеци	18 / 6 месеци	18 / 12 месеци
Z	(-4,812) ^c	(-4,793) ^c	(-4,810) ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	KD12<KD6-30 KD12>KD6-0 KD12=KD6- 0	KD18<KD6-30 KD18>KD6-0 KD18=KD6- 0	KD18<KD12-30 KD18>KD12-0 KD18=KD12 -0
* Wilcoxon SignedRanks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за $p < 0,012$ с. базирано на позитивни рангови			

Со Wilcoxon Signed Ranks Test, за $p < 0,012$, во група II (4MATRIX+PRF) беше утврдена сигнификантна разлика во коскената деструкција кај сите 6 анализирани временски комбинации за консеквентно: а) 6 месеци/нулта за $Z=-4,824$; $p=0,0001$; б) 12 месеци/нулта за $Z=-4,749$; $p=0,0001$; в) 18 месеци/нулта за $Z=-4,799$; $p=0,0001$; г) 12/6 месеци за $Z=4,812$; $p=0,0001$; д) 18/6 месеци за $Z=-4,793$; $p=0,0001$; и ё) 18/12 месеци за $Z=-4,810$; $p=0,0001$ (табела 27 и график 27б).

Анализата укажа дека коскената деструкција – KD беше сигнификантно помала на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата со 4MATRIX+PRF споредено со пред интервенцијата

кај консеквентно 30 (100%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти. Истовремено сигнификантен прогрес во намалување на коскената деструкција беше забележан при секое следно мерење.

Графичкиот приказ на интрагрупната споредба на коскената деструкција - KD во секоја од двете групи во четирите времиња на следење е даден на график 27 а-б.

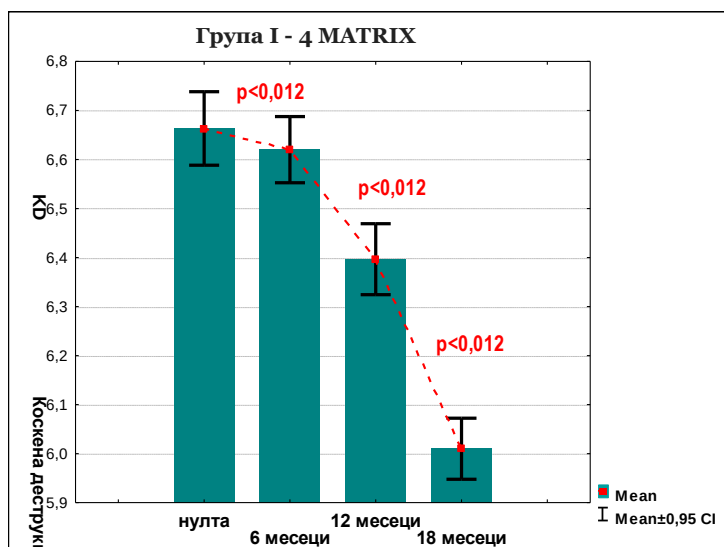


График 27а. Интрагрупна споредба на коскена деструкција во четири времиња – 4MATRIX

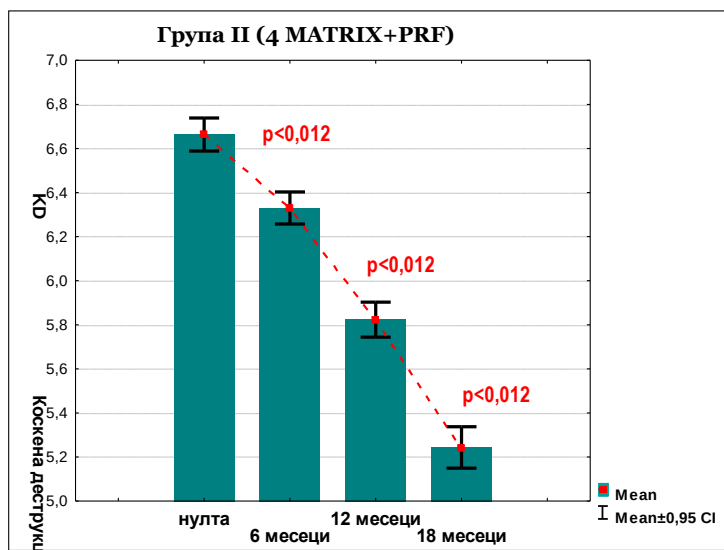


График 27б. Интрагрупна споредба на коскена деструкција во четири времиња – 4MATRIX+PRF

7.2.5.2. Меѓугрупна споредба на коскена деструкција

Меѓу пациентите од двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) направена беше споредба на коскената деструкцијаво четири времиња (пред интервенцијата и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата) (табела 28 и график 28). Во нулта време (пред оперативната интервенцијата) утврдена беше еднаква коскена деструкција и во двете групи во (Mann-Whitney U Test: $Z=0,000$; $p=1,000$) што овозможи понатамошна постоперативна споредба на овој параметар.

Табела 28. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/4MATRIX+PRF) според KD во четири времиња

Меѓугрупна споредба	Коскена деструкција - KD					p
	Број (N)	Просек (Mean)	Стандардна девијација (Std. Dev.)	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
Нулта – пред операција						
4 MATRIX	30	6,63	0,28	6,3/7,0	6,7 (6,5-6,8)	Z=-0,000; p=1,000
4 MATRIX + PRF	30	6,63	0,28	6,3/7,0	7,7 (6,5-6,8)	
6 месеци						
4 MATRIX	30	6,62	0,18	6,3/6,9	6,5 (6,5-6,8)	Z=-4,443; p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	6,33	0,19	6,0/6,5	6,4 (6,2-6,5)	
12 месеци						
4 MATRIX	30	6,39	0,19	6,0/6,7	6,4 (6,2-6,6)	Z=-6,446; p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	5,82	0,21	5,5/6,1	5,8 (5,6-6,0)	
18 месеци						
4 MATRIX	30	6,17	0,17	5,7/6,5	6,0 (5,9-6,1)	Z=-6,5643 p=0,0001*
4 MATRIX + PRF	30	5,24	0,25	4,8/5,8	5,2 (5,1-5,3)	
¹Mann-Whitney U Test				*сигнификантно за p<0,05		

При споредбата на коскената деструкција на 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата, за $p<0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи (4 MATRIX/4 MATRIX+PRF) (табела 28 и график 28).

Согледано беше дека на:

- **6 месеци** – просечната коскена деструкција во групата третирана со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF изнесуваше консеквентно $6,62\pm 0,28$ mm. со min/max вредност од 6,3/6,9 mm. vs. $6,33\pm 0,19$ mm. со min/max вредност од 6,0/6,5 mm. Кај 50% пациенти со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF коскената деструкција беше помала од консеквентно 6,5 mm. односно 6,0 mm. За $p<0,05$, 6 месеци по интервенцијата, постоеше сигнификантно помала коскена деструкција во група II

(4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-4,443$; $p=0,0011$.

- **12 месеци** – анализата укажа дека во групата третирана со 4MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF просечната коскена деструкција изнесуваше консеквентно $6,39 \pm 0,29$ mm. со min/max вредност 6,0/6,7 mm. vs. $5,82 \pm 0,21$ mm. со min/max вредност 5,5/6,1mm. Кај 50% пациенти со 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF коскената деструкција беше помала од консеквентно 6,4мм односно 5,5 mm. За $p<0,05$, една година по интервенцијата, постоеше сигнификантно помала коскена деструкција во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-6,446$; $p=0,0001$.
- **18 месеци** – просечната коскена деструкција во група I (4MATRIX) изнесуваше $6,17 \pm 0,17$ mm. со min/max вредност од 5,7/6,5 mm., а во група II (4 MATRIX+PRF) $5,24 \pm 0,25$ mm. со min/max од 4,8/5,8 mm. Кај 50% пациенти третирани со 4 MATRIX коскената деструкција беше помала од 6,0 mm., а кај оние третирани со 4MATRIX+PRF таа беше помала од 5,2 mm.. За $p<0,05$, постоеше сигнификантно помала коскена деструкција во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-6,5646$; $p=0,0001$.

Во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, за $p<0,05$, беше регистрирана сигнификантно помала коскена деструкција споредено со пациентите третирани само со 4 MATRIX.

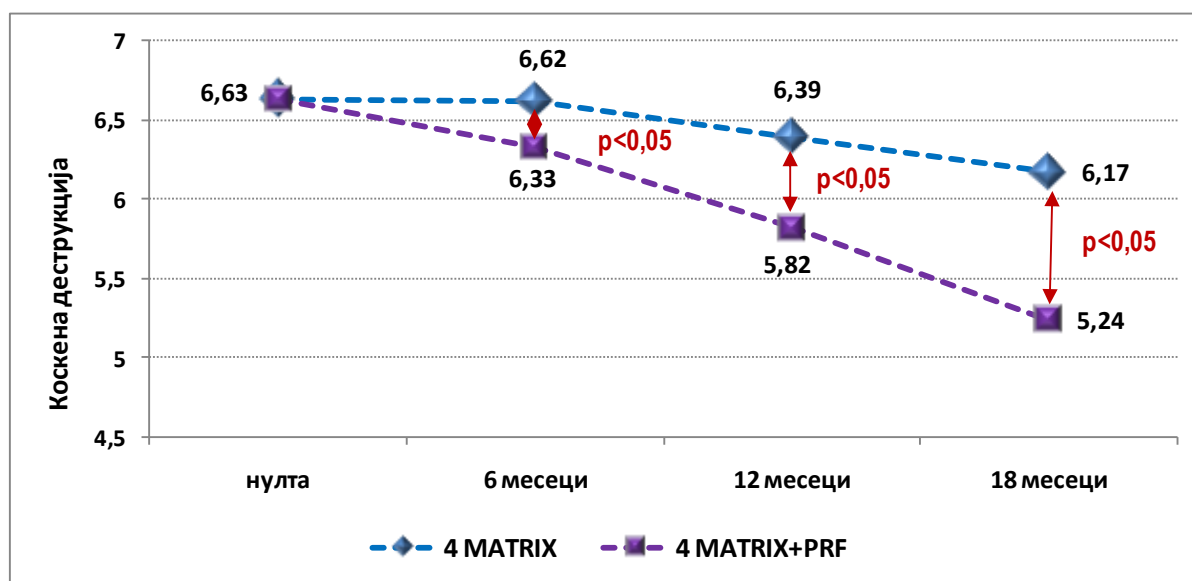


График 28. Меѓугрупна споредба (4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) според просечена коскена деструкција во четири времиња

7.2.6. Поврзаност на полот и возраста со селектирани клинички параметри при третман со 4MATRIX/4MATRIX+PRF

Со непараметарска корелација беше анализирана поврзаноста на селектирани клинички параметри со возраста и полот на пациентите со напредната парадонтална болест третирана со 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF. Беа опфатени шест клинички параметри и тоа: а) индекс на гингивална инфламација (GI); б) плак индекс – (PI); в) индекс на длабочина на пародонтален џеб (PPD); г) индекс на клинички губиток на атачмент (CAL); д) индекс на гингивално крварење (BOP); и ё) коскена деструкција во милиметри (KD).

Корелацијата беше анализирана поединечно кај пациентите третирани со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF и тоа пред интервенцијата и 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата (табела 29 и график 29).

Табела 29. Корелација меѓу селектирани параметри и возраст – 4MATRIX/ 4MATRIX+PRF

Параметри	Возраст - Spearman Rank order correlations (R)			
	нулта	6 месеци	12 месеци	18 месеци
Индекс на гингивална инфламација - GI				
4MATRIX	R (30)=-0,229; p=0,221	R (30)=-0,160; p=0,398	R (30)=-0,242; p=0,197	R (30)=-0,206; p=0,275
4MATRIX+PRF	R (30)=-0,223; p=0,235	R (30)=-0,244; p=0,192	R (30)=0,010; p=0,956	R (30)=0,070; p=0,712
Плак индекс - IP				
4MATRIX	R (30)=-0,146; p=0,441	R (30)=-0,116; p=0,541	R (30)=-0,336; p=0,069	R (30)=-0,205; p=0,274
4MATRIX+PRF	R (30)=-0,146; p=0,441	R (30)=-0,159; p=0,401	R (30)=-0,117; p=0,539	R (30)=-0,105; p=0,582
Индекс на длабочина на пародонтален џеб - PD				
4MATRIX	R (30)=-0,061; p=0,747	R (30)=-0,455; p=0,653	R (30)=-0,098; p=0,607	R (30)=-0,061; p=0,750
4MATRIX+PRF	R (30)=-0,061; p=0,747	R (30)=-0,080; p=0,676	R (30)=-0,055; p=0,773	R (30)=-0,056; p=0,772
Индекс на клинички губиток на атачмент - CAL				
4MATRIX	R (30)=-0,098; p=0,606	R (30)=-0,055; p=0,774	R (30)=-0,005; p=0,977	R (30)=-0,054; p=0,777
4MATRIX+PRF	R (30)=-0,097; p=0,606	R (30)=-0,064; p=0,736	R (30)=-0,055; p=0,773	R (30)=-0,067; p=0,726
Индекс на гингивално крварење - BOP				
4MATRIX	R (30)=-0,230; p=0,221	R (30)=0,027; p=0,888	R (30)=0,131; p=0,489	R (30)=-0,141; p=0,459
4MATRIX+PRF	R (30)=-0,230; p=0,221	R (30)=-0,087; p=0,648	R (30)=0,010; p=0,956	R (30)=0,070; p=0,712
Коскена деструкција - KD				
4MATRIX	R (30)=-0,064; p=0,738	R (30)=-0,021; p=0,912	R (30)=-0,018; p=0,922	R (30)=-0,186; p=0,325
4MATRIX+PRF	R (30)=-0,064; p=0,738	R (30)=-0,022; p=0,263	R (30)=-0,234; p=0,213	R (30)=-0,266; p=0,155
*сигнификантно за p<0,05				

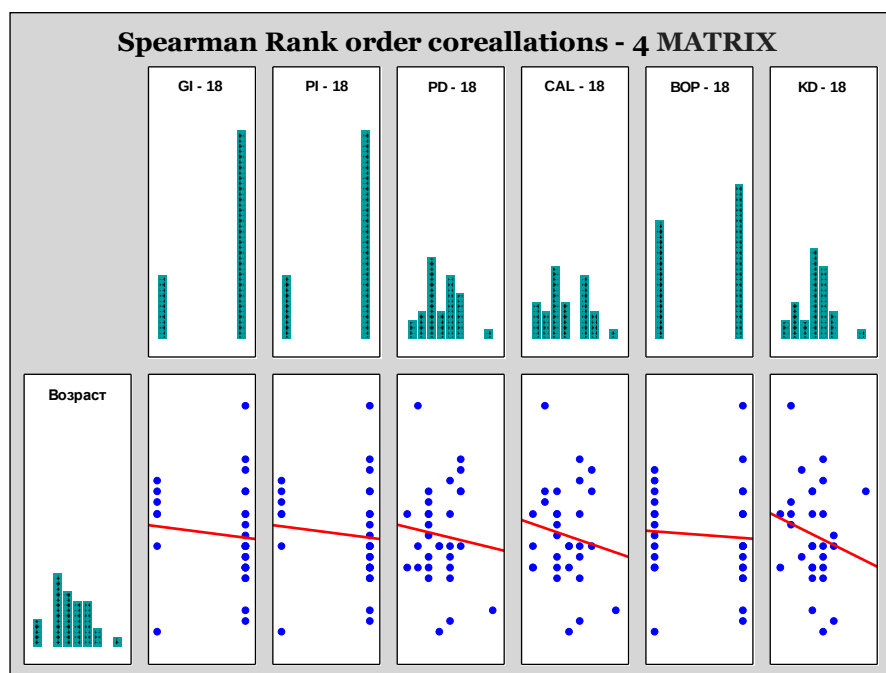
Селектирани клинички параметри и возраст

Анализата со непараметарска корелација (Spearman Rank order correlations) укажа дека помеѓу (табела 29 и график 29):

- **Индекс на гингивална инфламација (GI) и возраст** – во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци, корелацијата помеѓу GI и возраста, кај пациентите третирани со: а) 4 MATRIX - беше линеарна негативна несигнификантна ($R_{(30)} = -0,206$; $p = 0,279$) - со растењето на возраста несигнификантно се намалуваше GI; б) 4 MATRIX+PRF - линеарна позитивна несигнификантна ($R_{(30)} = 0,070$; $p = 0,712$) - со зголемување на возраста несигнификантно се зголемуваше GI.
- **Плак индекс (IP) и возраст** – во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. После 18 месеци, од двата третмани (4 MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу IP и возраста, беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,205$; $p = 0,274$) vs. ($R_{(30)} = -0,105$; $p = 0,582$) - со растење на возраста несигнификантно се намалуваше PI.
- **Индекс на длабочина на пародонтални џебови (PPD) и возраст** – за $p > 0,05$, во четирите времиња на следење во двете групи постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци при двата третмани (4MATRIX/4MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу PPD и возраста, беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,061$; $p = 0,750$) vs. ($R_{(30)} = -0,056$; $p = 0,772$) - со стареењето несигнификантно се намалуваше PPD.
- **Индекс на клинички губиток на атачмент (CAL) и возраст** – и во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. На 18 месеци, по интервенцијата во двете групи (4 MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу CAL и возраста, беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,054$; $p = 0,777$) vs. ($R_{(30)} = -0,067$; $p = 0,726$) - со растењето на возраста на пациентите несигнификантно се намалуваше CAL.
- **Индекс на гингивално крварење (BOR) и возраст** – во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци, корелацијата помеѓу BOR и возраста, кај пациентите третирани со: а) 4 MATRIX - беше линеарна негативна несигнификантна ($R_{(30)} = -0,141$; $p = 0,459$) - со растењето на возраста

несигнификантно се намалуваше BOP; б) 4 MATRIX+PRF - линейна позитивна несигнификантна ($R_{(30)}=0,070$; $p=0,712$) - со зголемување на возраста несигнификантно се зголемуваше BOP.

- **Коскена деструкција (KD) и возраста** – во двете групи во четирите времиња, за $p>0,05$, постоеше несигнификантна линейна корелација. По 18 месеци, во двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу коскената деструкција и возраста, беше линейна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)}=-0,186$; $p=0,325$) vs. ($R_{(30)}=-0,266$; $p=0,155$) - со растењето на возраста на пациентите несигнификантно се намалуваше коскената деструкција.



График

меѓу

возраст

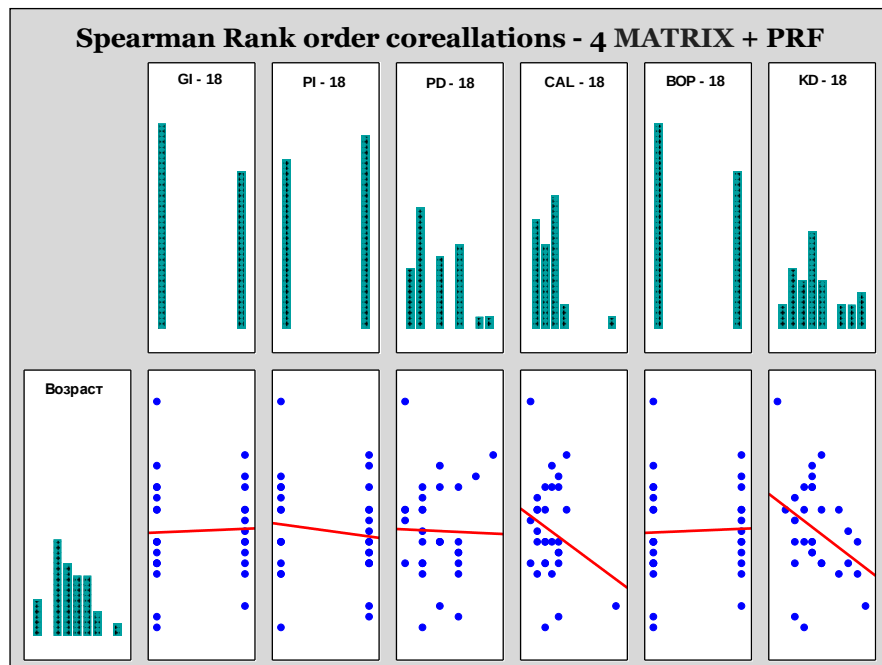
MATRIX+PRF

Селектирани клинички параметри и пол

Во овој дел од истражувањето направена беше анализа на поврзаноста на шестте селектирани клинички параметри со полот на испитаниците (мажи/жени) во четири времиња (нулта, 6, 12 и 18 месеци).

Табела 30. Корелација помеѓу селектирани параметри и пол – 4MATRIX/ 4 MATRIX+PRF

Параметри	Пол - Spearman Rank order coreallations (R)			
	нулта	6 месеци	12 месеци	18 месеци
Индекс на гингивална инфламација				
4MATRIX	R (30)=0,144; p=0,447	R (30)=-0,144; p=0,447	R (30)=0,000; p=1,000	R (30)=-0,193; p=0,307
4MATRIX+PRF	R (30)=0,173; p=0,362	R (30)=-0,089; p=0,641	R (30)=-0,182; p=0,334	R (30)=-0,165; p=0,384
Индекс на плак				
4MATRIX	R (30)=0,250; p=0,183	R (30)=-0,035; p=0,853	R (30)=-0,061; p=0,747	R (30)=-0,193; p=0,307
4MATRIX+PRF	R (30)=0,250; p=0,183	R (30)=-0,081; p=0,671	R (30)=-0,207; p=0,273	R (30)=-0,190; p=0,312
Индекс на длабочина на пародонтален џеп				
4MATRIX	R (30)=0,087; p=0,323	R (30)=0,182; p=0,334	R (30)=0,171; p=0,367	R (30)=0,141; p=0,458
4MATRIX+PRF	R (30)=0,187; p=0,323	R (30)=0,100; p=0,598	R (30)=0,224; p=0,234	R (30)=0,154; p=0,416
Индекс на клинички губиток на атачмент				
4MATRIX	R (30)=0,222; p=0,238	R (30)=0,218; p=0,247	R (30)=0,214; p=0,256	R (30)=0,252; p=0,178
4MATRIX+PRF	R (30)=0,222; p=0,238	R (30)=0,064; p=0,738	R (30)=0,224; p=0,234	R (30)=0,276; p=0,139



29.

Корелација
селектирани
параметри и
– 4MATRIX/ 4

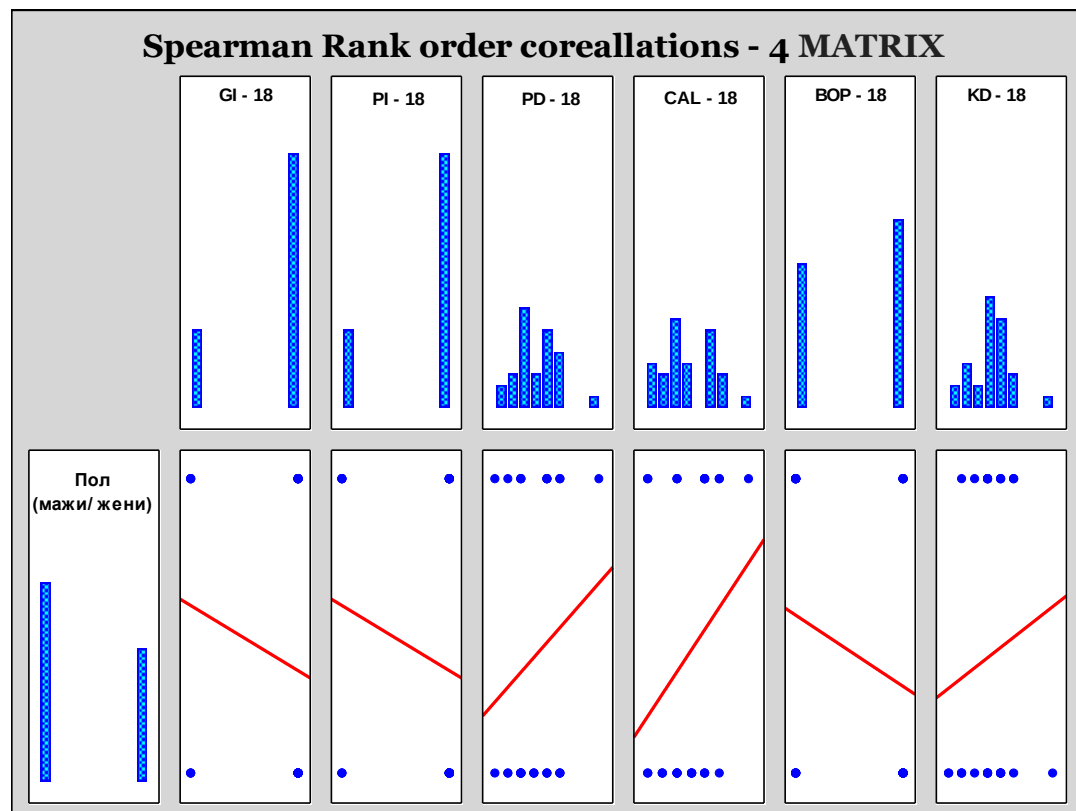
Индекс на гингивално крварење				
4MATRIX	R (30)=0,144; p=0,447	R (30)=0,036; p=0,851	R (30)=-0,277; p=0,138	R (30)=-0,247; p=0,188
4MATRIX+PRF	R (30)=0,144; p=0,447	R (30)=0,017; p=0,925	R (30)=-0,182; p=0,334	R (30)=-0,165; p=0,384
Коскена деструкција				
4MATRIX	R (30)=0,087; p=0,645	R (30)=0,060; p=0,752	R (30)=0,095; p=0,615	R (30)=0,138; p=0,468
4MATRIX+PRF	R (30)=0,087; p=0,645	R (30)=0,131; p=0,491	R (30)=-0,092; p=0,629	R (30)=0,059; p=0,753
*сигнификантно за $p < 0,05$				

Анализата со непараметарска корелација (Spearman Rank order correlations) укажа дека помеѓу (табела 30 и график 30):

- **Индекс на гингивална инфламација (GI) и пол** – во целиот период на следење, и во двете групи, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци третман со 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF, корелацијата помеѓу GI и полот, беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,193$; $p = 0,307$) vs. ($R_{(30)} = -0,165$; $p = 0,384$) – кај женскиот пол беше утврдено несигнификантно намалување на GI.
- **Плак индекс (IP) и возраст** – во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци во двете групи (4 MATRIX/4MATRIX+PRF) корелацијата, помеѓу IP и полот, беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,193$; $p = 0,307$) vs. ($R_{(30)} = -0,190$; $p = 0,312$) – IP несигнификантно се намалуваше кај пациентите од женски пол.
- **Индекс на длабочина на пародонтален џеб (PPD) и пол** – за $p > 0,05$, во сите четири времиња и во двете групи постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци, при двата третмани (4MATRIX/4MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу PPD и полот, беше линеарна позитивна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = 0,141$; $p = 0,459$) vs. ($R_{(30)} = -0,154$; $p = 0,416$) -PPD несигнификантно се зголемуваше кај женскиот пол.
- **Индекс на клинички губиток на атачмент (CAL) и пол** – во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци, при двата третмани (4MATRIX/4MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу CAL и полот на пациентите, беше линеарна позитивна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,252$; $p = 0,178$) vs. ($R_{(30)} = -0,276$; $p = 0,139$) - кај женскиот пол имаше несигнификантно зголемување на CAL.

- Индекс на гингивално крварење (ВОР) и пол** – во двете групи во четирите времиња, за $p > 0,05$, постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци, корелацијата помеѓу ВОР и полот, при двата третмани (4MATRIX/4MATRIX+PRF) беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,247$; $p = 0,188$) vs. ($R_{(30)} = -0,165$; $p = 0,384$) - кај женскиот пол имаше несигнификантно намалување на ВОР.
- Коскена деструкција (KD) и пол** – за $p > 0,05$, во сите четири времиња и во двете групи постоеше несигнификантна линеарна корелација. По 18 месеци, и при двата третмани (4 MATRIX/ 4 MATRIX+PRF) корелацијата помеѓу коскената деструкција и полот, беше линеарна негативна несигнификантна за консеквентно ($R_{(30)} = -0,138$; $p = 0,468$) vs. ($R_{(30)} = -0,059$; $p = 0,753$) – кај пациентите од женски пол коскената деструкција беше несигнификантно помала.

Графичкиот приказ на корелацијата помеѓу селектираните клинички параметри и полот на пациентите при евалуацијата на 18 месеци после третманот со 4 MATRIX односно 4 MATRIX+PRF е дадена на график 30.



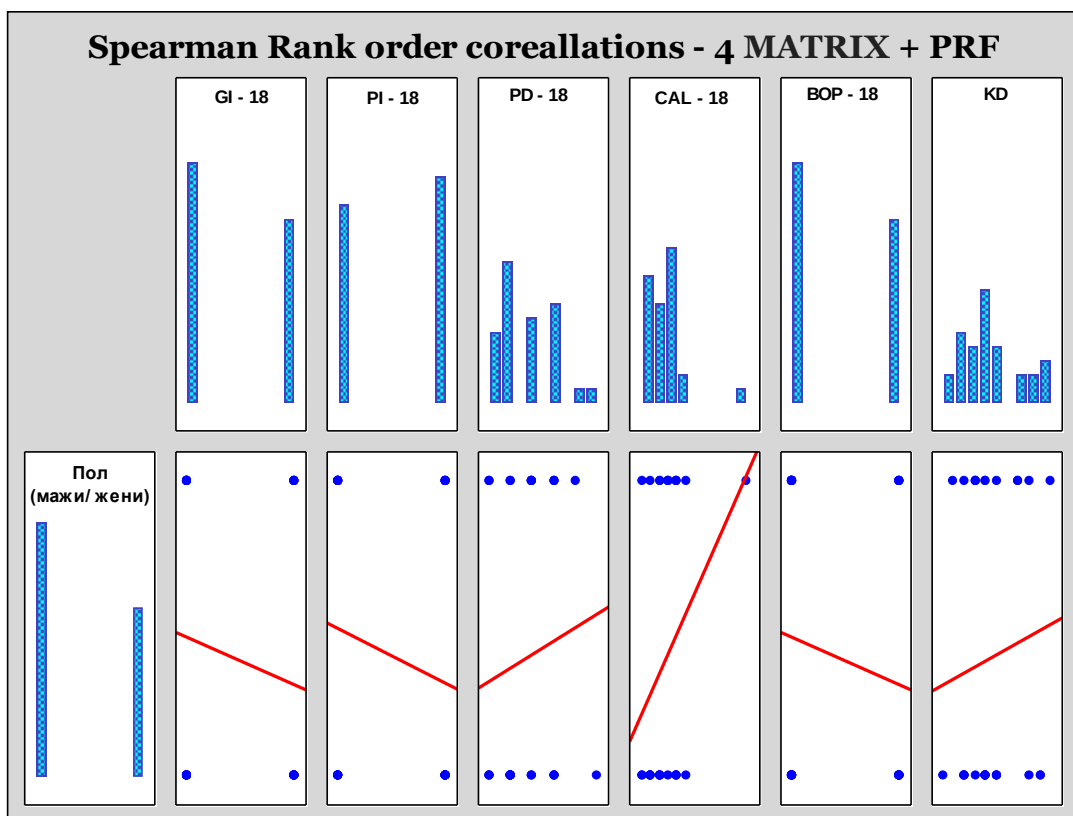


График 30. Корелација помеѓу селектирани параметри и пол – 4MATRIX/4MATRIX+PRF

6. Дискусија

Губење на коскениот субстрат е главен белег на пародонталната болест. Патогените микроорганизми со потекло од биофилмот, генетските факторите и бројните дополнителни причини (тутун, алкохол, лоши навики и многу други) можат да придонесат за појава и прогресија на инфламаторните, ресорптивните и деструктивни процеси кои се случуваат во забопотпорниот апарат. Дефинитивно, губитокот на алвеоларната коска околу забите, како дел од деструктивните процеси резултира со подвижност која ја надминува физиолошката, продолжува во дислокација и неретко завршува со губиток на забите ¹⁸¹. Оттука неопходно е да се надоместат изгубените ткива, со цел да се продолжи естетско-функционалниот еквилибриум на забите.

До денес развиени се различни техники, методи, се применуваат различни материјали, од кои некои за стимулација, а некои за подобрување на остеогенезата. Тука вреди да бидат споменати коскените графтови ¹⁸², решетки ¹⁸³, матични клетки ¹⁸⁴, фактори на раст и многу други. Генерално автогените коскени графтови претставуваат „златен стандард“ како најдолготрајно применлив заменски коскен субституент ¹⁸⁵. Но, најновите клинички студии како најдобро решение ги посочуваат банките на ткива кои обезбедуваат различни типови алогени коскени графтови ¹⁸⁶, преработени со постапка на сушење и замрзнување (FDBA), како и деминерализирани замрзнувачки сушени алографтни коски (DFDBA). Искуствата покажале дека DFDBA генерираат значително повеќе витална коска кај 38,4%, во споредба со онаа добиена преку FDBA со 24,6% ¹⁸⁷. За истата цел користени се ксенографти, на пример, Bio-Oss -от ¹⁸⁸. Bio-Oss-от се користел самостојно или пак во комбинација со титаниумска мрежа за локализирано вертикално зголемување на алвеоларниот гребен. Радиографските анализи покажале дека постигната е коскена добивка на гребенот од 2,86 mm. вертикално и 3,71 mm. Хистоморфометриската анализа регистрирала дека за 36,4% во интервенираниот регион има создадено нова коска ¹⁸⁹.

На овој план постигнат е виден напредок, таков каков што бил посакуван и очекуван од клиничарите. Овие резултати биле поттик да се размислува за нови коскени субституенти со слични или подобри перформанси. Работејќи на овој план поновите успеси во регенеративната пародонтална хирургија се должат на синтетичките алопластични материјали кои се потпираат најмногу на хидроксиапатитот (HA) ¹⁹⁰⁻¹⁹², трикалциум фосфати (TCP) ¹⁹³, или пак на калциум-слоевитиот полимер од полиметил метакрилат и хидроксиетил метакрилат (PMMA и HEMA полимер ¹⁹⁴ како и биоактивно стакло ¹⁹⁵.

Најновата технологија, во *in vitro* услови ги промовира решетките за инјектирање и апсорбирање клеточни популации кога е потребно да се постигне коскена регенерација¹⁹⁶⁻¹⁹⁷.

Меѓу нив се почесто се апострофираат цементно фосфатните цементи (СРК), кои наоѓаат голема примена во регенеративната пародонтална хирургија. Припремата и апликација е едноствна затоа и широко се применуваат во научни и апликативни цели. Се состојат од калциум фосфатен прав кој измешан со течност формира паста-лесна и едноставна за апликација¹⁹⁸⁻¹⁹⁹. Пастата може да се инјектира на местото на коскениот дефект, се зацврстува *in situ* за да формира решетка, преку реакција на растворање-таложеење на 37 °C²⁰⁰, следи сеење клеточни популации врз порозните структури. Процесите на (СРК) резултирале во релативно слаб ефект на просечната пенетрација на клетките во решетката.

Во студијата која беше спроведена како истражување, кај секој селектиран пациент двете страни се третирали хируршки. На едната страна аплициран е коскен субституент 4MATRIX, а другата страна е третирана со 4 MATRIX и PRF. Состојбата на пациентите следена е во четири времиња: нулто време – пред интервенција, 6, 12 и 18 месеци по оперативниот зафат.

Анализата на дистрибуција на вредностите добиени за индексот на гингивална инфламација (GI), укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња на мерење и тоа за: нулта - Shapiro-Wilk $W=0,6602$; $p=0,00001$; по 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6362$; $p=0,00001$; по 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6703$; $p=0,00001$; и по 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6219$; $p=0,00001$.

Интрагрупната анализа во двете групи, група I (4MATRIX) и група II (MATRIX+PRF), регистрира сигнификантно опаѓање на GI во текот на четирите времиња на мерење, со највисока просечна вредност во нулта време (пред интервенцијата) и најниска просечна вредност по 18 месеци од интервенцијата и апликацијата на коскениот субституент. Споредбено помеѓу двете групи регистрирана е корекција на GI по примена на 4 MATRIX со и без додавање на PRF.

Имено, 6 месеци по интервенцијата, кај мнозинството пациенти од групата I третирали со 4MATRIX), евидентирана е умерена кај 10 (33,3%) и следено со блага гингивална инфламација кај 20 (66,7%) пациенти. По 12 месеци најзастапени беа пациентите со умерено воспаление следено со блага гингивална инфламација кај 10 (33,3%), додека пак по 18 месеци евидентирана е нормална гингива без знаци на гингивална инфламација.

Во група II (4MATRIX+PRF) по 6 месеци од интервенцијата најзастапени се пациентите со блага воспалителна реакција кај 21 (70%), или пак следена умерена инфламација е евидентирана кај 9 (30%). По 12 месеци најголемата група ја сочинуваа пациенти со нормална гингива без знаци на воспаление и кај евидентно помал број испитаници каде е присутна блага гингивална инфламација т.е. 5 (16,7%) vs. 25 (83,3%). По 18 месеци од третманот регистрирана е нормална гингива кај 7 (23,3%) vs. 17 (56,7%) и кај помал број испитаници и блага гингивална инфламација т.е. 23 (76,7%) vs. 13 (43,3%). Кај ниеден пациент од двете групи не беше утврдено умерено или силно воспаление на гингивата.

Резултатите од испитувањата покажаа дека во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, регистриран е сигнификантно помал степен на GI наспроти пациентите третирани со 4MATRIX.

Од испитувањата спроведени во оваа студија, кои се однесуваат на PI евидентно е дека во првата (4MATRIX) и во втората група (MATRIX+PRF) постои сигнификантно опаѓање на PI во текот на четирите времиња на мерење со највисока просечна вредност пред интервенцијата и најниска по 18 месеци од третманот.

Во група I (4MATRIX), за $p < 0,012$, утврдена е сигнификантна разлика на PI кај 5 од 6 анализирани временски комбинации: 6 месеци/нулта за $Z = -4,526$; $p = 0,0001$; 12 месеци/нулта за $Z = -4,738$; $p = 0,0001$; 18 месеци/нулта за $Z = -4,945$; $p = 0,0001$; 18/6 месеци за $Z = -3,962$; $p = 0,0001$ и 18/12 месеци за $Z = -3,051$; $p = 0,002$. За $p > 0,012$, сигнификантна разлика во однос на PI не беше најдена на 12 споредено со 6 месеци за $Z = 2,309$; $p = 0,021$

Интрагрупните анализи укажаа дека по 6 месеци од интервенцијата, PI кај мнозинството пациенти т.е. 17 (56,7%) во група I регистриран е до 1/2 од забната коронка, кај 8 пациенти (26,7%) детектиран е плак до 1/3 од забната коронка, и кај 5 (16,7%) плак акумулација не е регистрирана.

Во група II најзастапени се пациенти со плак до 1/3 од забната коронка т.е. 18 (60%), кај 7 (23,3%) пациенти плакот е детектиран до 1/2 од забната коронка и кај 5 (16,7%) пациенти плак не е регистриран.

По 12 месеци од интервенцијата, кај повеќето пациенти т.е. 20 (66,7%) во првата група, евидентиран е плак до 1/3 од забната коронка, потоа кај 7 (23,3%) регистриран е плак до 1/2 од забната коронка, и кај 3 (10%) пациенти не е детектиран дентален плак.

Во група II најзастапени се пациенти со плак до 1/3 од забната коронка т.е. 19 (63,3%), кај 4(13,3%) пациенти детектиран е плак до 1/2 од забната коронка и кај 7(23,3%) пациенти плакот не е регистриран.

По 18 месеци од интервенцијата во двете групи евидентно е дека со плак до 1/3 од забната коронка се 7(23,3%) vs. 23 (76,7%) пациенти т.е во група I(4MATRIX) односно 14 (46,7%) vs. 16 (53,3%) во група II (4MATRIX+PRF).

Меѓугрупната анализа на PI по 6, 12 и 18 месеци од интервенцијата, за $p > 0,05$, не утврди сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за PI.

Добиените резултати од спроведеното истражување во оваа студија кои се однесуваат на индексот на GI и PI се совпаѓаат со наодите на Ong ²⁰¹, а се спротивни на наодите на Shirke ²⁰².

Во суштина, хроничната пародонтопатија (CP) е дефинирана како инфламаторно заболување кое има микробиолошко потекло. Заболувањето под одредени околности може да биде причина за деструкција на потпорните ткива на забите. Може да напредува и да резултира со прогресивно уништување на периодонталниот лигамент и алвеоларната коска, кој неминовно завршува со губиок на забите. Прогресијата на CP е резултат на зголемена активност на остеокластите, причина за формирање инфракоскени дефекти кои се индикација за регенеративна пародонтална хируршка интервенција.

Третманот на пародонталната болест започнува со конвенционална терапија која опфаќа отстранување субгингивални конкременти и некротичен цемент, Преку елиминација на патолошкиот субстрат се обезбедува здрава коренска површина која е неопходна за оптимално пародонтално здравје.

Благодарение на отстранетиот микробиолошкиот филм се намалува воспалението на гингивата, се корегира длабочината на пародонталните џепови, што доведува до зголемување на нивото на клиничкиот атачмент ²⁰³. Како и да е, за да се потенцираат резултатите добиени од конзервативниот третман, како и да се одржат подолг временски период потребен е агенс (фактор), кој може да дејствува како адјуванс, кој ќе има остеостимулативен ефект и како ефикасен субституент треба да помогне во корекција на клиничкиот атачмент. Тој исто така треба да има мност да ја инхибира ресорпцијата на алвеоларната коска, а да го стимулира создавањето нова коска ²⁰⁴.

Испитуваниот индекс на гингивално крварење (BOR) во оваа студија укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите четири времиња на мерење и тоа за: нулта време - Shapiro-Wilk $W=0,5949$; $p=0,00001$, по 6 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,7859$;

$p=0,00001$; по 12 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,5077$; $p=0,00001$; и по 18 месеци - Shapiro-Wilk $W=0,6366$; $p=0,00001$.

Интрагрупната анализа кај првата група за BOP по 6 месеци од интервенцијата споредено со групата испитаници пред интервенцијата не прикажа промена на посочениот индекс кај 10 (33,3%) од пациентите. Случаи на зголемување на BOP т.е. влошување на состојбата на BOP регистрирана е кај 12 пациенти, по 6 месеци од интервенцијата кај 1 (3,3%) пациент, како и по 18 споредено со 6 и 12 месеци кај 1 (3,3%) vs. 4 (13,3%) пациенти.

Кај 17 (56,7%) од пациентите, вредностите на BOP постигнати по 12 месеци од третманот со 4MATRIX останаа непроменети и по 18 месеци. Кај 9 (30%) од пациентите забележано е сигнификантно подобрување на BOP по 18 споредено со 12 месеци.

Меѓугрупната анализа покажа дека по 6, 12 и 18 месеци од интервенцијата, за $p>0,05$, не е утврдена сигнификантна разлика помеѓу двете групи (4MATRIX/4MATRIX+PRF) во однос на просечните вредности за BOP.

Наодите на BOP индексот се логични и следствени на степенот на гингивалната инфламација кај обете групи. Секако дека васкуларните промени се дел од воспалителната гингивална реакција, која е регистрирана кај двете групи.

Според литературата, регенерацијата и интеграцијата на хетерогените типови ткива е критична кога е потребно да се врати функцијата на мускулно-скелетниот комплекс. Особено, кога станува збор за неогенеза на пародонталните структури кои се одговорни за потпората на забите. Всушност, се мисли на гингивалните влакна, пародонталните влакна, алвеоларна коска, цемент и нивното оркестрирање во повеќекратни регенерирани ткива ²⁰⁵.

Реконструкција или реставрација на овие дефекти предизвикани од пародонталната болест е постојан предизвик во пародонталната терапија. Иако се направени многу обиди за обновување на алвеоларната коска, потпората која потекнува од апаратот за прицврстување, укажува на предвидлив успех кој се покажал како неостварлив со конзервативна терапија ²⁰⁶.

Една група автори велат дека оваа цел може да се постигне со користење регенеративни хируршки процедури како што е биомодификација на коренот, примена на графтови како заменска коска, водено ткивна регенерација (GTR) и фактори на раст ²⁰⁶⁻²⁰⁷. Постојат докази кои сугерираат дека сегашните регенеративни техники водат кон значителна регенерација на локализирани места на одделни или групи заби ³². Меѓутоа, ако е потребна целосна регенерација, клиничарите се согласни дека најверојатно се

потребни дополнителни стимулуси за подобрување на регенеративниот процес. Можеби стимулусите би можеле да се обидат со полипептидни фактори на раст или биолошки модификатори со цел да се обезбеди дополнителна иницијација. Овие фактори може да имаат потенцијал за промовирање регенерација преку различни можни интеракции на клеточното ткиво, вклучително и промовирање миграција на клетките, вметнување и последователно ширење на клетките на локално место, размножување, хемотакса, диференцијација на клетките и клеточна синтеза ²⁰⁸.

Во суштина крајната цел на пародонталната терапија е создавање средина која е погодна за одржување состојба на оптимално пародонтално здравје ²⁰⁹. Длабоките инфракоскени пародонтални дефекти претставуваат голем предизвик во постигнување на целта, бидејќи нивното долготрајно опстојување го зголемува ризикот од прогресија и повторна појава на болеста и покрај конвенционално применетата пародонтална терапија.

Регенеративната пародонтална терапија има за цел да ги реформира и реконструира изгубените потпорни ткива околу забите кои се деструирани поради пародонтална болест или траума. Во литературата се опишани, а во клиничката пракса применливи повеќе регенеративни терапевтски процедури кои се применуваат за оваа намена. Во овој контекст вреди да бидат споменати и различни коскени субституенти со различен остеоген потенцијал. Заедно, едните и другите, во одредени ситуации наидоа на делумен, маргинален успех или пак на прилично солиден успех ²⁰⁹. Тие вклучуваат третман на коренската површина- биомодификација, употреба на разни видови коскени графтови, водена регенерација на ткивата и комбинација на сите претходно наведени постапки и субституенти.

Во светот многу оддавна, а кај нас од неодамна почна да се применува плазма богата со тромбоцити. Плазма богата со тромбоцити е аутологен плазматски волумен со 4-5 пати зголемена концентрација на тромбоцити, како докажан извор на фактори на раст (PPD, GF, TGF, IGF, VEGF, EGF), фактор на ангиогенеза од тромбоцити и тромбоцитен фактор IV. PRP се користи за регенерација на ткивата во комбинација со аутогени коскени графтови во максилофацијалната хирургија. Истотака се применува при пародонтални дефекти со различни алопластични материјали, говедски екстракти и природен порозен коскен минерал заедно со бариерна мембрана ²⁰⁹. Позитивното влијание на PRP врз заздравувањето на коските се припишува на ангиогените субституенти, кои се размножуваат и предизвикаат диференцирачки ефект на PPD, GF и TGF присутни во висока концентрација. Сепак, во врска со овие факти постои доволен

недостиг на информации за клиничка ефикасност на PRP во корекција и регенерација на пародонталните дефекти.

Во случај на васкуларна повреда, тромбоцитите заедно со субендотелијалните структури (компоненти на екстрацелуларниот матрикс) доведуваат до адхезија и агрегација на ануклеарната клетка и примарна хемостаза ²¹⁰⁻²¹¹. Секундарно, тромбоцитите предизвикуваат активирање на плазма коагулацијата и хемостаза. Овие сложени временски и просторни настани што се случуваат на површината на тромбоцитите се причина за иницијација на процесите на коагулација ²¹². По процесите на згрутчување, понатамошните важни механизми на тромбоцитите се одвиваат преку сложени процеси кои ги опфаќаат активираните GPIIb/IIIa рецептори кои се врзуваат за фибринот. Овие активности резултираат со надворешно-сигнализирање на тромбоцитите и активирање на контрактилниот апарат ²¹³⁻²¹⁶. Како резултат на сите овие случувања, тромбоцитната популација ги влече фибринските влакна за да започне процесот на згрутчување ²¹⁷.

Ефектот на повлекување на згрутчувањето е важен физиолошки процес што резултира во одредени последици: големината на раната се повлекува, цврстината на згрутчувањето е напредната, се создаваат густо групирани и слепени полиедрални црвени крвни клетки кои формираат непропустлива мембрана. Во тек е и потенцирана исхемија која се случува поради тромбоза на крвниот сад ²¹⁸⁻²²⁰. При поттикнатата хемостаза згрутчувањето го сочинуваат тромбоцити, леукоцити, фибриноген и еритроцити кои го координираат воспалението и заздравувањето на раните ^{221,222}. Воспалението е важна последица на хемостазата, бидејќи повредата потенцијално може да биде придружена со влез на патогени. Покрај леукоцитите, тромбоцитите се важен и како ран чекор во имунолошкиот одговор во услови за опасност и инфекција и претставуваат важен клеточен тип на вроден и стекнат имунитет ^{221,223}.

Во студијата на Jalaluddinm ²²⁴ се потенцира фактот дека експедитивен и економичен чекор за да се добие автологен тромбоцитен фактор на раст (PDGF) и трансформиращки фактор на раст (TGF) - β е употреба на плазма богата со тромбоцити (PRP). PRP се добива со секвестрирање и концентрирање на тромбоцити со центрифугирање во густ градиент.

Направена е проценка на индексот на DP, GI, PPD и CAL во различни временски интервали по примена на PRP. Индексот на DP, GI се проценувани на почетокот, три и шест месеци по третманот. Резултатите од ова истражување покажаа статистички значајно намалување на DP и GI од првиот преглед, по три месеци и на крајот од шест

месеци кај контролната група (третирана со флап интервенција) како и кај испитуваната група (третирана со PRP). Овие наоди се во согласност со наодите на студијата на Döri²²⁵ и Yassibag-Berkman²²⁶. Меѓутоа, во студијата на Jalaluddin²²⁴, евидентирана е статистички значајна разлика помеѓу двете групи кои сугерираат дека во овие услови потребно е солидно или најмалку задоволително одржување на оралната хигиена.

Во студијата авторите потенцираат дека PPPD, CAL и радиографското одредување на нивото на коскената добивка често се користат за индиректна проценка на заздравување и регенерација на пародонталните лезии во клиничките испитувања.

Тие велат дека овие мерки не обезбедуваат директен доказ за ново создавање коскен субстрат, нов клинички припој и регенерација. Промените во PPD го одразуваат кумулативниот ефект на одговорот на гингивата на третманот и корекција на клиничкиот атачмент. PPD сигнификантно се намалува по 6 месеци од хируршката интервенција во групата каде по хируршката интервенција е аплициран PRP.

Овие наоди ги потврдуваат претходните извештаи на Heitz-Mayfield и соп.²²⁷ кои сугерираат дека флап интервенцијата резултира со намалување на PPD. Во втората група која била третирана со PRP, исто така, евидентно е статистички значајно намалување на PPD.

PPD при првиот преглед, по три и шест месеци ($8,00 \pm 1,24$ на почетокот, $5,30 \pm 1,16$ на три месеци, $3,70 \pm 1,06$ на шест месеци) евидентно е корегиран. Меѓутоа, кога ќе се споредат меѓу себе, не е регистрирана статистички значајна промена во PPD. Авторите овие наоди ги толкуваат со фактот дека досега клинички сигурен резултат од регенеративната пародонтална терапија очигледно не е воспоставена²²⁷.

Во истражувањето кое е реализирано во оваа студија во I и II група, евидентно е сигнификантно намалување на длабочината на пародонталните џебови во текот на четирите времиња на мерење со највисока просечна вредност пред интервенцијата и најниска 18 месеци потоа.

Во првата група просечната длабочина на пародонталните џебови беше најголема во нулта време (пред оперативниот третман со 4MATRIX) и изнесуваше $5,56 \pm 0,28$ mm. со min/max вредност од 5,1/5,9 mm. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PPD постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $5,10 \pm 0,18$ mm. со min/max вредност од 4,8/5,6 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, PPD беше помала од 5,1 mm. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификатна разлика во PPD меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=85,775; $df=3$; $p=0,0001$).

Во втората група просечната длабочина на PPD беше најголема пред оперативно и изнесуваше $5,56 \pm 0,28$ mm. со min/max вредност од 5,1/5,9 mm. Во постоперативниот период на следење, вредноста на PPD постепено опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,67 \pm 0,13$ mm. со min/max од 4,5/5,0 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, по 18 месеци, вредноста на PPD беше помала од 4,6 mm. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на вредностите за PPD (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=87,709; $df=3$; $p=0,0001$).

Интрагрупната споредба во втората група по 6 месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, кај сите 30 (100%) пациенти прикажа сигнификантно помала длабочина на пародонталните џебови - PPD. Кај 1 (3,3%) пациент, вредноста за PPD постигната по 12 месеци од третманот со 4MATRIX+PRF остана непроменета по 18 месеци.

По 18 споредено со 12 месеци, кај 29 (96,7%) беше забележано сигнификантно подобрување на состојбата на длабочината на пародонталните џебови. Меѓугрупната анализа за PPD по 6 месеци евидентира за $p < 0,05$, сигнификантно помала длабочина на пародонталните џебови во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,193$; $p=0,0014$. По 12 месеци статистичката анализа укажа на идентични резултати т.е. за $p < 0,05$, сигнификантно помал PPD во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-5,418$; $p=0,0001$. Сигнификантно намалена длабочина на пародонталните џебови е регистрирана по 18 месеци од третманот во групата II споредено со првата група (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,349$; $p=0,0001$). Статистичка значајност на разликите на вредностите изнесува $p < 0,05$.

Во студија која претставува мета анализа направена е проценка на ефикасноста на PRP во процесите на регенерација на пародонтот при третман на инфракоскените дефекти. Испитувањата укажуваат дека PRP може да понуди одредени корисни ефекти кои се евидентни како клинички и радиографски наоди на инфракоскените дефекти, а се последица на поттикнатите регенеративни процеси на пародонтот ²²⁸. Резултатите од студијата на Jalaluddin ²²⁹ се во согласност со претходната студија, каде што е евидентно намалување на PPD како резултат на стимулација на коскената добивка кога инфракоскените дефекти се третирани со PRP. Резултатите од хируршкиот третман на пародонталните инфракоскени дефекти сугерираат дека PRP може да биде корисен субституент како адјуванс во третман на пародонталните инфракоскени дефекти ²³⁰.

Овие наоди се совпаѓаат и со наодите на Тодоровска ¹³¹ која постигна идентичен ефект по примена на Emdogain во корекција на длабочината на инфракоскените дефекти.

Наодите во оваа студија кои се однесуваат на редукција на PPD по примена на 4MATRIX +PRF, се совпаѓаат со претходните наоди ^{131,228-230}.

Според резултатите од студијата на Jalaluddin и сор. ²²⁹, иако во двете групи регистрираа значителна разлика во клиничките параметри, сепак употребата на коскени графтови прикажаа подобри резултати во групата на која и беше аплициран PRP. Оттука, може да се верува дека PRP може да се користи заедно со коскените графтови каде што се очекуваат да се појават супериорни резултати.

Според литературата докажано е промена на CAL по применетата регенеративна терапија. Се тврди дека оваа техника е единствена и најчесто користена метода за проценка на резултатите по применетата регенеративна терапија.

Овие сознанија се базираат на регистрираната корелација помеѓу нивото во CAL и новата коскена добивка ²²³. Резултатите од студијата на Jalaluddin ²²⁹ покажаа корекција на CAL во групата А и Б што резултираше во статистичка значајност на разликите на вредностите. Овие наоди се во согласност со студијата каде што главниот заклучок се потпира на комбиниранат метода т.е. конвенционално применетата техника заедно со флап интервенцијата ²³¹⁻²³¹.

Формирање нов коскен субстрат често се користи како важна прогностичка и проценувачка алатка во клиничките испитувања при примена на регенеративните постапки. Радиографскиот мониторинг на промените на алвеоларната коска по применетата регенеративна процедура е неинвазивна безболна алтернатива за директно мерење на коскениот субстрат по спроведената терапија.

Во оваа студија, при периодот на следење, согледано е сигнификантно опаѓање на нивото на клиничкиот атачмент (CAL) и во двете групи (4MATRIX и MATRIX+PRF). Кај двете групи анализата укажа дека CAL е со највисоки просечни вредности пред интервенцијата, а најниски 18 месеци по третманот.

Интрагрупната споредба во првата група регистрира просечното ниво на CAL со највисоки вредности во нулта време односно пред оперативниот третман со 4MATRIX кој изнесуваше $5,78 \pm 0,27$ mm. со min/max вредност од 5,3/6,3 mm. Во постоперативниот период на следење, регистрирани се вредности на CAL кои постепено опаѓаат со најниска просечна вредност од $5,27 \pm 0,17$ mm. со min/max вредност од 5,0/5,7 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, по 18 месеци, CAL е помал од 5,2 mm. За $p < 0,05$,

утврдена е сигнификатна разлика во CAL меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,775; $df=3$; $p=0,0001$).

Во втората група просечното ниво на CAL беше најголемо пред оперативниот третман и изнесуваше $5,79 \pm 0,27$ mm. со min/max вредност од 5,3/6,3 mm. Во постоперативниот период на следење, нивото на CAL опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,10 \pm 0,14$ mm. и min/max вредност од 4,6/5,8 mm по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, нивото на CAL по 18 месеци беше помало од 4,8 mm. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење во однос на нивото на CAL (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=86,520; $df=3$; $p=0,0001$).

Шест месеци по интервенцијата во споредба со мерењата пред интервенција, се забележа дека кај сите 30 (100%) пациенти од група II постои сигнификантно пониско ниво CAL.

По 18 месеци од интервенцијата со 4MATRIX+PRF споредено со мерењето на 6 и 12 месеци, евидентиран е по 1 (3,3%) случај на зголемување на нивото на CAL.

Меѓугрупната анализа прикажа дека во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, регистрирано е сигнификантно помало ниво на CAL споредено со пациентите третирани само со 4MATRIX.

Во повеќето истражувања, радиографијата покрај што се користи во дијагностички и прогностички цели при интраоралните периапикални процеси, таа исто така наоѓа примена во следење на пародонталните клинички параметри т.е. се користи за проценка на заздравувањето и пополнување на коскените дефекти со одредени субституенти за кои се верува дека поседуваат остеостимулативен потенцијал ²³¹⁻²³².

Во студијата на Ustaoglu ²³³ во 9-от месец забележано е намалување на PPD и CAL. Во согласност со овие резултати се наодите на Thorat и сор.²³⁴ и Pradeep и сор.²³⁵ кои регистрирале намалување на вредностите на PPD и CAL по терапија кај сите групи во споредба со вредностите кои се констатрани при првиот преглед. Тоа намалување на вредностите на CAL авторите заклучуваат дека можеби се долж на формирањето нов епителен припој благодарение на PRF помеѓу новообновените ткива и површината на коренот.

Наодите од ова истражување се во согласност со резултатите на Ustaoglu ²³³, Thorat и сор.²³⁴ и Pradeep и сор.²³⁵.

Schincaglia и сор.²³⁶ ги споредувале ефектите од флап оперативен зафат и применет регенеративен пародонтален хируршки третман. Авторите заклучиле дека по

бмесеци од терапијата не се пронајдени значајни разлики помеѓу групите во PPD и CAL од клинички и радиографски аспект.

Со вие наоди Schincaglia и сор.²³⁶ не се во согласност со резултатите добиени од нашето истражување и резултатите од студиите на Ustaoglu²³³ Thorat и сор.²³⁴ и Pradeep и сор.²³⁵.

Авторите сметаат дека постигнатите позитивни терапевтски ефекти се должат на поедини составни компоненти и механизми на PRF -от. Имено, леукоцитите и фибринот богат со тромбоцити е втора генерација на тромбоцитен концентриран субституент во која повеќето тромбоцити и леукоцити се содржани во јака фибринска мрежа²³⁷⁻²³⁸.

Згрутчувањето L-PRF содржи повеќе од 50% леукоцити од првичната фаза²³⁹.

Фибринскиот матрикс овозможува бавно ослободување на молекулите бидејќи концентратот не се раствора брзо и овозможува моделирање на фибринската мрежа, со што се добива релативно долгорочен ефект²⁴⁰. Освен тоа, самиот фибрин поседува можност да ја поттикнува и промовира ангиогенезата со што поволно делува врз ледираниите сегменти²⁴⁰.

In vivo студиите покажаа дека L-PRF истотака ја иницира пародонталната регенерација, го подобрува создавањето на алвеоларната коска и учествува во стабилизација на забот во алвеоларната коска²⁴¹.

In vitro студиите го дополнија in vivo ефектот и евидентираа стимулативен и пролиферативен ефект на фибробластите поттикнат од L-PRF кој истовремено ја иницира активноста на пародонталните прогениторни клетки и остеобластите²³⁸⁻²⁴¹. Исто така, авторите наведуваат дека L-PRF ја промовира диференцијацијата на остеобластите и производството на протеини²⁴².

Дополнително, многу студии покажаа значителни придобивки од присуството на леукоцитите во L-PRF. Леукоцитите имаат улога на чистачи на хируршката рана, регулирајќи ја експресијата на воспалителните цитокини и медијатори²³⁸⁻²⁴³. На нив им се припишува и антиинфективен ефект^{243, 244--246}. Исто така имаат моќ да лачат фактори за раст²⁴³, од кои еден е васкуларниот ендотелен фактор кој ги стимулира процесите на ангиогенеза. Сите овие биолошки карактеристики на L-PRF би можеле да ја подобрат веројатноста за клинички успех на пародонтално ткивниот комплекс, со кој се намалува можноста за сериозно губење на коскената маса, пародонталното оштетување и губиток на забите.

На овој начин и ние ја објаснуваме предноста која и припадна на групата пациенти третирани со 4MATRIX+PRF, наспроти групата третирана само со 4MATRIX.

Терапевтските ефекти на PRF ги дополнува коскениот субституент 4MATRIX на кој се должат предностите во оваа група кои се видливи клинички и рендгенолошки. Сепак за прецизна проценка на коскената добивка потребно е користење на рендген снимки кои освен што имаат дијагностичко значење, играат битна улога во следење на ефектите од применетата терапија.

Главните ограничувања на догогодишно применуваната конвенционална радиографија се непрецизност, ориентационост без детали, преклопување на анатомските структури и недостаток на 3D информации ²⁴⁷⁻²⁴⁹ беа причина за многу клиничари и научни работници да размислуваат за подобрување на овој аспект кој е неопходен во дијагнозата, а уште повеќе во прогноза и проценка на клиничките ефекти од терапијата.

Од друга страна пак хируршките интервенции, иако може да обезбедат точни информации во текот на зафатот, сепак не пружаат можност да се направи проценка на состојбата пред и пооперативно или пак прецизно да се следат ефектите од применетата пародонталната регенерација.

Класичната, панорамска и ретроалвеоларна радиографија имаат ограничувачки капацитет и најчесто се користат кај периапикални, интерпроксимални и панорамски проценки за да се оцени грубата состојба на и во алвеоларната коска. Со неа, не може да се утврди со голема точност одредени детали на дефектот, можно присутната скриена патологија. Во недостиг на пософистицирана техника посочена е хируршката изложеност како единствено средство за проценка. За прецизно откривање на степенот на губење на коскената маса, како и процценка на зголемување на коскената добивка по дефинитивниот пародонтален третман важен придонес има 3D рендгенографијата ²⁵⁰.

Неодамна, компјутеризираната томографија со конусен зрак (СВСТ) се појави како лесно изводлива алатка во стоматологијата и претставува атрактивна метода која обезбедува многу позитивни особини меѓу кои пониска цена на чинење од конвенционалната компјутерска томографија (КТ). Како техника овозможува подуцирање висококвалитетни слики и помала изложеност на зрачење на пациентите, што е од исклучително значење и голема предност за терапевтите и пациентите ^{251,252}.

СВСТ може да се користи за откривање најмали пародонтални коскени дефекти, има можност да ја прикаже сликата во три димензии со отстранување интерферентни анатомски структури и нуди прецизна проценка на секој дефект и околната коска ²⁵³⁻²⁵⁸.

Утврдено е дека СВСТ е подеднакво точна метода, која нуди прецизни податоци како директните мерења во уста со помош на пародонтална сонда кога станува збор за

мерење PPD, и исклучително сигурна како интраоралната периапикална радиографија за откривање дефекти и неправилности во интерпроксималните регии. Неодамнешните *in vitro* студии покажаа подобра прецизност во евалуација на коскените промени кои се поврзани со пародонталната болест користејќи СВСТ во споредба со конвенционалната и дигиталната радиографија ²⁵⁹⁻²⁶⁰.

Иако предностите се значително поголеми од негативните коментари сепак, во *in vivo* студии се потенцираат ретки, но присутни недостатоци кои предизвикуваат одредени тешкотии кај терапевтите кога станува збор за примена на СВСТ техниката ²⁶¹.

Клиничките и радиографските испитувања се од суштинско значење за да се утврди дијагноза, прогноза, план за лекување, како и да се споредат ефектите од планираната и изведена интервенција. Во моментов, интраоралната радиографија (IOR) е широко распространета и користена метода која служи за проценка на уништената алвеоларната коска. Нејзината примена е едноставна, има релативно ниска цена и дозата на зрачење е мала ²⁶². Меѓутоа, главните ограничувања кои произлегуваат од примената на IOR се: дводимензионална (2D) природа на сликите што често го замаглува и прикрива прецизниот коскен губиток ²⁶²⁻²⁶⁴.

Затоа, со напредок на технолошките можности во сите области и во стоматологијата, овозможена е тридимензионална (3D) визуелизација на забите и пародонталните коскени дефекти кои би можеле да бидат од голема корист за точна проценка на пародонтот преку мерење губиток на коската.

СВСТ е напредна техника на создавање слика која овозможува пресек и 3D анализа на коскените структури во регионот на главата и вратот. За разлика од конвенционалните КТ скенери, кои мора да обезбедат доволен контраст за да се визуелизираат разликите во меките ткива, СВСТ најчесто се користи за евиденција на разликите и промените на коскените од меките структури. Оттука може да се користат генератори на X-зраци со мала моќност, а дозата на зрачење е многу помала од онаа на медицинскиот КТ ²⁶⁵.

Во моментов, СВСТ се користи во стоматологијата за комплексна дијагностичка евалуација и планирање на третман како што се оние поврзани со забните импланти, краниофацијалните фрактури, ортодонтските аномалии и пародонталната хирургија. Сепак, апликацијата на СВСТ во пародонтологијата има ограничувачки моменти.

Имено, рутински применуваниот IOR е навидум адекватен за пародонтална дијагноза и планирање третман. Сепак, во област со сложени анатомски структури, на пр. повеќекорени заби, под или над граница на максиларниот синус, инфракоскени дефекти, се смета дека радиографското толкување со примена на IOR се чини дека е недоволно за

да обезбеди точни информации. Ова води кон лоша клиничка состојба донесување одлуки во комплицирани случаи кои може да предизвикаат пропусти и грешки во дијагностиката и третманот.

Наспроти IOR, СВСТ овозможи да се обезбедат 3D информации кои можат да ги надминат недостатоците на оригиналната 2D слика добиена од IOR.

Инфракоскените дефекти се клинички параметари кој значително влијаат врз пародонтот од прогностички аспект, но се и одлучувачки фактор за планирање третман. Често се поврзани со напредната фаза на пародонтопатија, а инфракоскените дефекти може значително да се подобрат кога се изведува пародонтален регенеративен третман. Успехот на регенерацијата на пародонтот зависи од солидно проценетата индикација, во кое централно место главно припаѓа на големината, обликот и аголот на дефектот ²⁶⁶⁻²⁶⁸.

Затоа, важно е правилно да се идентификуваат и класифицираат дефектите со цел да се избере соодветен третман.

СВСТ сликите обезбедуваат одлична 3D морфологија на инфракоскените дефекти, кои често се нејасни кај интраоралната радиографија.

Затоа, важно е правилно да се идентификуваат и класифицираат дефектите за да се избере соодветен третман кој е неопходен за успешен третман. Сликите на СВСТ обезбедуваат 3D морфологија на инфракоскените дефекти, кои често се нејасни и непрецизни кај интраоралната радиографија. Повеќето студии за СВСТ во пародонталната хирургија се фокусираат на точност на СВСТ мерење, идентификација и проценка на коскените дефекти ²⁶⁹⁻²⁷³. Истражувањата кои се опишани во студиите, а се поврзани со придобивките од СВСТ во пародонталната дијагностика и планирање на третманот се присутни, но ограничени во литературата ²⁷⁴⁻²⁷⁵.

Со желба прецизно да ги детектираме промените во коскениот субстрат ја применивме СВСТ техниката во ова истражување, и покрај тоа што најголем дел од интервенциите и проценките на разликите во коската пред и постераписки се потпираат на досега широко применуваната IOR.

Во споведената студија, интраоперативната анализа прикажа дека во првата група постоперативно коскената деструкција опаѓа со најниска просечна вредност од $6,01 \pm 0,17$ mm. со min/max од 5,7/6,5 mm. по 18 месеци. Кај 50% од пациентите во оваа група, по 18 месеци, коскената деструкција е помала од 6,0 mm. Во рамките на оваа група, за $p < 0,05$, постои сигнификатна разлика во коскената деструкција меѓу четирите времиња на мерење (Friedman Test: $N=30$; Chi-Square=88,101; $df=3$; $p=0,0001$)

Статистичката обработка на добиените наоди укажа дека коскената деструкција беше сигнификантно помала по 6, 12, и 18 месеци од интервенцијата со 4 MATRIX споредено пред интервенцијата кај 8 (26,7%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти.

Во група II утврдена е сигнификантна разлика во коскената деструкција кај сите 6 анализирани временски комбинации за соодносот 6 месеци/нулта за $Z=-4,824$; $p=0,0001$; 12 месеци/нулта за $Z=-4,749$; $p=0,0001$; 18 месеци/нулта за $Z=-4,799$; $p=0,0001$; г) 12/6 месеци за $Z=4,812$; $p=0,0001$; 18/6 месеци за $Z=-4,793$; $p=0,0001$; и г) 18/12 месеци за $Z=-4,810$; $p=0,0001$.

KD сигнификантно е помала по 6, 12, и 18 месеци од интервенцијата со 4 MATRIX+PRF споредено пред интервенцијата кај 30 (100%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти.

Меѓугрупната анализа утврди дека по 6 месеци од направената анализа просечната коскена деструкција во групата третирана со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF изнесуваше консеквентно $6,62 \pm 0,28$ mm. со min/max вредност од 6,3/6,9 mm. vs. $6,33 \pm 0,19$ mm. со min/max вредност од 6,0/6,5 mm. Кај 50% пациенти со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF коскената деструкција беше помала од 6,5 mm. односно 6,0 mm. За $p < 0,05$, 6 месеци по интервенцијата, постои сигнификантно помала коскена деструкција во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-4,443$; $p=0,0011$.

По 12 месеци од статистичката обработка на податоците утврдено е дека во групата третирана со 4MATRIX односно со 4MATRIX+PRF просечната коскена деструкција изнесува $6,39 \pm 0,29$ mm. со min/max вредност 6,0/6,7 mm. vs. $5,82 \pm 0,21$ mm со min/max вредност 5,5/6,1 mm. Кај 50% пациенти со 4MATRIX односно 4MATRIX+PRF коскената деструкција беше помала од 6,4 mm. односно 5,5 mm. За $p < 0,05$, една година по интервенцијата, постои сигнификантно помала коскена деструкција во втората група.

До идентични наоди дојдовме и по 18 месеци следење и споредување на добиените резултати помеѓу двете групи. Имено, по 18 месеци просечната коскена деструкција во првата група (4 MATRIX) изнесуваше $6,17 \pm 0,17$ mm. со min/max вредност од 5,7/6,5 mm., а во втората група (4 MATRIX+PRF) $5,24 \pm 0,25$ mm. со min/max од 4,8/5,8 mm. Кај 50% пациенти третирани со 4 MATRIX коскената деструкција беше помала од 6,0 mm., а кај оние третирани со 4 MATRIX+PRF помала од 5,2 mm. За $p < 0,05$, постоеше сигнификантно помала коскена деструкција во група II (4MATRIX+PRF) споредено со група I (4MATRIX) за Mann-Whitney U Test: $Z=-6,5646$; $p=0,0001$.

Во оваа клиничка студија анализата на сите посочени клинички параметри: GI, BOP, PPD, CAL и KD прикажа подобри наоди кај втората група т.е. групата третирана со 4MATRIX + PRF.

CBCT отвори нова перспектива во поедини области во стоматологијата, олеснувајќи ја транзицијата на дијагностиката и следење на тераписките ефекти од дводимензионална во тридимензионална слика ²⁷⁶. Сепак, многу малку е анализирана потребата од CBCT во пародонталната дијагностика, регенерација и планирање на третманот.

Неодамна, објавени се *in vivo* студии кои се однесуваат на мерења висина на алвеоларната коска со помош на CBCT. Наспроти нив, во литературата постојат неколку извештаи за точноста на CBCT при мерење пародонтални дефекти, додека ниту еден од нив не се однесува на хоризонталните дефекти на коските ²⁷⁷⁻²⁷⁸. Главните предности на CBCT вклучуваат добра пристапност, лесно ракување и мноштво други податоци кои примарно се однесуваат на големината на елементите кои се од интерес на терапевтот ²⁷⁹. Иако Vandenberghe ²⁸⁰ предложил CBCT да се користи само при релативно сложени планирања пародонтални третмани и потенцијална употреба на забни импланти, одредена група автори потврдуваат дека овој начин на снимање може да биде нова алатка во дијагностицирање разни коскени дефекти. Исто така за CBCT техниката се потврдува фактот дека претставува интердисциплинарен пристап во планирањето на третманот, како во случај на пародонто-ендодонтски лезии и така и во откривање дефекти и фенестрации пред иницијација на ортодонтски третмани.

Во истражувањето на Nemoto ²⁸¹ биле оценети клинички параметри кои опфаќале коскена добивка и длабочината на џебови. Длабочината на пародонталните џебови прикажале значително намалени вредности по 12 месеци од примената на колагена мембрана (CM), додека нивото на клиничкиот атачмент бил евидентно коригиран, кој од изведувачите на студиите бил оценет како слично подобрување.

Во стратификуваните анализи, пациентите со дебел биотип биле третиран со колагена мембрана и покажале значително подобри ефекти во PPD и CAL. Регенеративната терапија со употреба на емдогоин (EMD) евидентирале слични подобрувања во регенерацијата на пародонталното ткиво со или без примена на колагена мембрана (CM). Комбинацијата со CM се чини дека влијаела на заздравување на меките ткива и претставувала прилично ефикасна алатка за намалувањето на длабочината на џебот.

Според Iorio-Siciliano ²⁸² комбинацијата на EMD со бифазен калциум фосфат (BCP) како заменска коска не го попречува регенеративниот потенцијал пријавен за EMD и може да резултира со формирање нов цемент со придружен периодонтален лигамент. Сепак, комбинацијата на EMD + BCP резултирал со минимално формирање нова коска. До идентични наоди во своето истражување дошол и Sculean ²⁸³.

Долугодишната евалуација на клиничките параметри што е спроведена од Dögi ²⁸⁴ укажуваат на клинички подобрувања добиени со примена на регенеративна хирургија користејќи EMD + NBM (природен коскен минерал) или EMD + β -TCP (бета-трикалциум фосфат) кој може да се одржат во период од 10 години.

Спротивно на наодите на Iorio-Siciliano ²⁸², Pietruska ²⁸⁵, во својата студијата заклучиле дека кај инфракоскените дефекти со два и три зида, комбинацијата на EMD + BCP не покажале никаква предност во однос на употребата само на EMD.

Во третманот на инфракоскените дефекти, додавањето на EMD во BC се чини дека не е од корист во однос на добивката од CAL, намалување на PPD и промени во рецесијата. Сепак, Troiano ²⁸⁶ сугерира дека овие резултати треба да се разгледуваат со претпазливост поради малиот број студии вклучени во мета-анализата и нивната хетерогеност.

Со оглед на фактот дека 4MATRIX коскениот субституент е нов препарат во пародонталната хирургија, литературата е оскудна по однос на искуствата со 4MATRIX и од тие причини не сме во можност да направиме споредба. Но, од богатите литературни податоци кои се консултирани и искористени за оформување на овој труд потенциран е фактот дека во најголем дел од истражувањата доминира регенеративниот потенцијал на било кој коскен субституент. Поедини субституенти покажуваат одлични резултати, некој задоволителни, но едно е сигурно дека регенеративниот момент се постигнува со коскени деривати кои делуваат стимулативно на остеобластите благодарение на кои се создава коска во помала или поголема количина.

Нашите добиени наоди го потврдуваат ова сознание. Имено, со 4MATRIX се постигнуваат позитивни тераписки ефекти кои се евидентни преку корекција на сите клинички параметри GI, PPD, CAL и KD, во сите мерливи временски интервали по 6, 12 и 18 месеци. Сепак подобри клинички ефекти се постигнуваат со примена на 4MATRIX+PRF во сите испитувани термини, со најсолидни тераписки ефекти по 18 месеци од спроведената интервенција.

Сметаме дека двојно стимулативно применетиот регенеративен импулс резултира во создавање коска кој клинички е евидентен преку индексите на PPD, CAL и

KD. За прецизната проценка на коскената добивка и мерење на новосоздадената коска се посочува СВСТ техника, која се препорачува како применлива метода во многу области во стоматологијата, меѓу кои и пародонтологијата.

7. Заклучоци

I-Состојба на клиничките параметри пред интервенцијата т.е. пред апликација со 4MATRIX и 4MATRIX+PRF

1. Индексните вредности за GI, PL, PPD, CAL и KD се подеднакви на двете интервенирани. страни.

II-Состојба на клиничките параметри при ИНТРАГРУПНА СПОРЕДБА по интервенциите во двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

A-1) Состојба на GI по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX

По 6 односно 12 месеци од интервенцијата, GI беше еднаква како пред интервенцијата (без промена) кај 10 (33,3%) vs. 5 (16,7%) од пациентите.

Намалување на GI кај сите 30 (100%) пациенти третирани со 4 MATRIX, споредено со предоперативната состојба, беше регистрирана 18 месеци по интервенцијата.

Кај 14 (46,7%) пациенти, GI по 18 месеци споредено со 12 месеци од третманот со 4 MATRIX беше непроменета, додека кај 16 (53,3%) пациенти имаше сигнификантно подобрување.

A-2) Состојба на GI по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX+PRF

По 6, 12 и 18 месеци од оперативниот третман не е евидентирана промена кај 7 (23,3%) vs. 1 (3,3%) vs. 1 (3,3%) од пациентите за GI .

Кај 18 (60%) од пациентите, вредноста за GI по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX+PRF остана непроменета и по 18 месеци, а кај 12 (40%) регистрирано е сигнификантно подобрување.

По 18 месеци по третманот со 4 MATRIX+PRF, споредено пред интервенцијата, кај 29 (96,7%) пациенти регистрирано е сигнификантно намалување на GI.

Б-1) Состојба на PI по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX

Сигнификантно понизок PI беше регистриран по 6, 12, и 18 месеци од интервенцијата со 4 MATRIX наспроти вредностите пред интервенцијата кај 25 (83,3%) vs. 28 (93,3%) vs. 30 (100%) од пациентите.

По 6 односно 12 месеци од интервенцијата пред интервенцијата, PI без промена беше регистриран кај 5 (16,6%) vs. 2 (6,7%) од пациентите.

Случаи на зголемување на PI е регистриран кај 12 споредено со 6 месеци по интервенцијата кај 2 (6,7%) пациенти како и на 18 споредено со 6 и со 12 месеци кај по 1 (3,3%) пациент.

Кај 17 (56,7%) од пациентите, вредноста за PI постигната по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменета и по 18 месеци, додека кај 12 (40%) анализата укажа на сигнификантно подобрување.

Б-2) Состојба на PI по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX+PRF

Сигнификантно пониски вредности на PI беше регистриран на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата споредено со пред интервенцијата кај 29 (96,7%) vs. 30 (100%) од пациентите. По 6 месеци споредено со пред интервенцијата, сигнификантно намалување на PI е постигнат кај сите пациенти со исклучок на 1 (3,3%) пациент каде не беше регистрирана промена.

Зголемување на PI односно влошување на состојбата со плакот беше регитрирано кај 1 (3,3%) пациент и тоа по 12 месеци по интервенцијата со 4 MATRIX+PRF споредено со 6 месеци.

Сигнификантно намалување на PI кај сите 30 (100%) пациенти во оваа група споредено со нулта, беше евидентирано на 12 и 18 месеци после интервенцијата.

Кај 20 (66,6%) пациенти, вредноста за PI постигната по 12 месеци остана непроменета и по 18 месеци, а кај 10 (33,3%) имаше сигнификантно подобрување.

В-1) Состојба на BOP по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX

По 6 месеци од интервенцијата споредено со пред интервенцијата, BOP без промена беше регистриран кај 10 (33,3%) од пациентите.

Случаи на зголемување на вредностите на BOP односно влошување на состојбата со гингивалното крварење е регистриран по 12 споредено со 6 месеци кај 1 (3,3%) пациент како и по 18 споредено со 6 и 12 месеци кај 1 (3,3%) vs. 4 (13,3%) пациенти.

Кај 17 (56,7%) од пациентите, вредноста за BOP постигната по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменета и по 18 месеци. Кај 9 (30%) од пациентите забележано е сигнификантно подобрување на BOP на 18 споредено со 12 месеци.

В-2) Состојба на BOP по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX+PRF

Сигнификантно понизок BOP односно сигнификантно помал индекс на гингивално крварење во група II (4MATRIX+PRF), е регистрирана по 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата споредено со пред интервенцијата кај 24 (80%) vs. 30 (100%) vs. 30(100%)

пациенти. Кај 18 (60%) пациенти, вредноста за ВОР постигната по 18 споредено со 12 месеци остана непроменета, а кај 12 (40%) евидентно е сигнификантно подобрување.

Г-1) Состојба на PPD по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX

Сигнификантно помала PPD е регистриран по 6, 12, и 18 месеци од апликацијата на 4MATRIX споредено со пред интервенцијата кај 26 (86,7%) vs. 29 (96,7%) vs. 30 (100%) од пациентите.

Кај 4 (13,3%) од пациентите, вредноста за PPD постигната по 12 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменета и по 18 месеци. По 18 споредено со 12 месеци, кај 25 (83,3%) пациенти беше регистрирано сигнификантно намалување на PPD.

Во постоперативниот период на следење во група I, вредноста на PPD постепено опаѓа со најниска просечна вредност од $5,10 \pm 0,18$ mm. по 18 месеци, при што кај 50% од пациентите, PPD е помала од 5,1 mm. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификатна разлика во PPD меѓу четирите времиња на мерење.

Г-2) Состојба на PPD по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX+PRF

Во група II, по 6 месеци од интервенцијата споредено со прединтервентниот период, кај сите 30 (100%) пациенти регистрирани се сигнификантно пониски вредности на PPD. Во целиот период на следење (6,12 и 18 месеци по интервенцијата) не е регистриран ни еден случај на зголемување на вредноста на PPD.

Кај 1 (3,3%) пациент, вредноста за PPD постигната по 12 остана непроменета и по 18 месеци. На 18 споредено со 12 месеци, кај 29 (96,7%) забележано е сигнификантно намалени вредности на PPD.

Д-1) Состојба на CAL по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX

За CAL регистрирано се сигнификантно пониски вредности по 6, 12 и 18 месеци по интервенцијата со 4MATRIX наспроти вредностите измерени пред интервенцијата кај 28 (93,3%) vs. 29 (96,7%) vs. 30 (100%) од пациентите.

Шест т.е. дванаесет месеци од интервенцијата споредено пред интервенцијата, CAL остана без промена кој е регистриран кај 2 (6,7%) vs. 1 (3,3%) пациент.

Кај 2 (6,7%) од пациентите, нивото на CAL постигнато по 12 споредено со 18 месеци од третманот со 4 MATRIX остана непроменето, додека кај 27 (90%) од пациентите регистрирано е сигнификантно намалени вредности.

Д-2) Состојба на CAL по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX+PRF

На 6 месеци по интервенцијата споредено со пред интервенцијата, кај сите 30 (100%) пациенти од група II (4 MATRIX+PRF), беше регистрирано сигнификантно пониско ниво на CAL.

Во постоперативниот период на следење во втората група, нивото на CAL опаѓаше со најниска просечна вредност од $4,10 \pm 0,14$ mm. и min/max вредност од 4,6/5,8 mm по 18 месеци. Кај 50% од пациентите, нивото на CAL по 18 месеци беше помал од 4,8 mm. За $p < 0,05$, утврдена е сигнификатна разлика меѓу четирите времиња на мерење.

Ѓ-1) Состојба на KD по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX

Коскената деструкција беше сигнификантно помала на 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата со 4 MATRIX споредено пред интервенцијата кај 8 (26,7%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти.

Прогрес во намалување на коскената деструкција забележан при секое следно мерење со исклучок по 6 месеци споредено пред интервенцијата, кога беа регистрирани кај 22 (73,3%) пациенти без промена.

Кај сите 30 (100%) пациенти, коскената деструкција по 18 месеци од интервенцијата со 4 MATRIX беше сигнификантно помала споредено со 12 месеци

Ѓ-2) Состојба на CAL по 6,12 и 18 месеци кај групата третирана со 4MATRIX+PRF

Анализата укажа дека коскената деструкција – KD сигнификантно е помала по 6, 12, и 18 месеци по интервенцијата со 4 MATRIX+PRF споредено со пред интервенцијата кај консеквентно 30 (100%) vs. 30 (100%) vs. 30 (100%) пациенти. Истовремено сигнификантен прогрес во намалување на коскената деструкција беше забележан при секое следно мерење.

III-Состојба на клиничките параметри при МЕЃУГРУПНА СПОРЕДБА по интервенциите кај двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

А) Состојба на GI по 6,12 и 18 месеци помеѓу двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

Во секое од трите времиња на следења (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, прикажа сигнификантно помал степен на GI наспроти пациентите третирани со 4 MATRIX.

Б) Состојба на PI по 6,12 и 18 месеци помеѓу двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

По 6 месеци – просечниот PI во група I (4 MATRIX) односно група II (4 MATRIX+PRF) прикажа дека за $p > 0,05$, по 6 месеци по интервенцијата, постои гранично несигнификантно помал PI во група II (4 MATRIX+PRF). По 12 месеци за $p > 0,05$, евидентен е несигнификантно помал PI кај пациентите од група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX). Идентични се наодите и по 18 месеци т.е. просечната вредност на PI во група I (4 MATRIX) односно група II (4 MATRIX+PRF), изнесуваше $0,76 \pm 0,42$ vs. $0,53 \pm 0,51$ со min/max вредност, т.е. ($p > 0,05$), несигнификантно помал PI во група II (4 MATRIX+PRF) во споредба со I (4 MATRIX)

В) Состојба на BOP по 6,12 и 18 месеци помеѓу двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

Просечниот BOP во група по 6 месеци кај група I (4 MATRIX) т.е. група II (4 MATRIX+PRF) изнесува $1,40 \pm 0,62$ vs. $1,23 \pm 0,63$. За $p > 0,05$, по 6 месеци по интервенцијата, постои несигнификантно помал BOP во група II (4 MATRIX+PRF). По 12 месеци, во група I (4 MATRIX) односно група II (4 MATRIX+PRF), просечниот индекс изнесуваше во двете групи т.е. ($p > 0,05$). По 18 месеци – просечната вредност на BOP во група I (4 MATRIX) односно група II (4 MATRIX+PRF), утврди за $p > 0,05$, несигнификантно помал BOP во група II (4 MATRIX+PRF) споредено со група I (4 MATRIX).

Г) Состојба на PPD по 6,12 и 18 месеци помеѓу двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

Меѓугрупната анализа за PPD прикажа дека по 6 месеци – просечните вредности се сигнификантно помали кај втората во споредба со првата група. По 12 месеци статистичката анализа укажа на идентични резултати т.е. за $p < 0,05$, регистриран е сигнификантно помал PPD во група II наспроти група I. Идентична сигнификантно намалена PPD е регистрирана по 18 месеци од третманот во групата II во споредба со првата група ($p < 0,05$).

Д) Состојба на CAL по 6,12 и 18 месеци помеѓу двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

Меѓугрупната анализа прикажа дека во секое од трите времиња на следење (6, 12 и 18 месеци по интервенцијата), кај пациентите третирани со 4 MATRIX+PRF, за $p < 0,05$, регистрирано е сигнификантно помало ниво на CAL споредено со пациентите третирани само со 4 MATRIX.

Ѓ) Состојба на KD по 6,12 и 18 месеци помеѓу двете групи (4MATRIX и 4MATRIX+PRF)

По 6 месеци утврдено е дека просечната KD во групата третирана со 4 MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF изнесуваше $6,62 \pm 0,28$ mm. Кај 50% пациенти со 4 MATRIX односно со 4 MATRIX+PRF коскената деструкција беше помала од 6,5 mm. т.е. 6,0 mm. ($p < 0,05$) по 6 месеци од интервенцијата. По 12 месеци од утврдено е дека во првата наспроти втората просечната KD изнесуваше $6,39 \pm 0,29$ mm. vs. $5,82 \pm 0,21$. За $p < 0,05$, една година по интервенцијата, постои сигнификантно помала коскена деструкција во втората група. По 18 месеци анализата укажа дека просечната KD во првата група (4 MATRIX) изнесува $6,17 \pm 0,17$ mm со min/max вредност од 5,7/6,5 mm, а во втората група (4 MATRIX+PRF) $5,24 \pm 0,25$ mm со min/max од 4,8/5,8 mm.

8. Литература

1. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 458-67.
2. Greenstein G, Lamster I. Changing periodontal paradigms: Therapeutic Implications. *Int. J. Periodontics Restorative Dent* 2000; 20: 337.
3. Glickman I, Smulow JB. Periodontal diseases: clinical, radiographic and histopathologic features. Philadelphia, Saunders, 1974.
4. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997; 24: 324-34.
5. Wilson TG, 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. *Journal of Periodontology*, 2008;79: 2036–2041. [PubMed] [Google Scholar]
6. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontology* 2000, 2015; 68:182–216. [PubMed] [Google Scholar]
7. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 2015; 86: S77–104. [PubMed] [Google Scholar]
8. Wang HL, Greenwell H, Fiorellini J et al. Periodontal regeneration. *Journal of Periodontology*, 2005;76(9):1601-1622.
9. Axelsson P, Nyström B, Lindhe, J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 2004; 31:749–757. [PubMed] [Google Scholar]
10. Matulienė G, Studer R, Lang NP, Schmidlin K, Pjetursson, BE, Salvi GE, Bråneger U, Zwahlen M. Significance of Periodontal Risk Assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 2010; 37:191–199. [PubMed] [Google Scholar]
11. Cortellini P, Tonetti MS. Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *Journal of Periodontology*, 2004; 75: 672–678.
12. Cortellini P, Buti J, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial:

- Tooth retention, periodontitis recurrence and costs. *Journal of Clinical Periodontology*, 2017; 44: 58–66. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12638>
13. Cortellini P, Stalpers G, Mollo A, Tonetti MS. Periodontal regeneration versus extraction and prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: 5-year results of an ongoing randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2011; 38: 915–924.
 14. Krayner JW, Rees TI. Histologic observation on the topography of a human periodontal pocket viewed intransverse step-serial section: *JPeriodontol* 1993; 64:585.
 15. Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(12):1705–12.
 16. Athanasiou KA, Zhu C, Lanctot DR, Agrawal CM, Wang X. Fundamentals of biomechanics in tissue engineering of bone. *Tissue Eng*. 2000; 6:361–81. [PubMed] [Google Scholar]
 17. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P, et al. Interventions for replacing missing teeth: Horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD003607. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 18. Lee EJ, Kasper FK, Mikos AG. Biomaterials for tissue engineering. *Ann Biomed Eng*. 2014; 42:323–37. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 19. Fu YC, Nie H, Ho ML, Wang CK, Wang CH. Optimized bone regeneration based on sustained release from three-dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffolds loaded with BMP-2. *Biotechnol Bioeng*. 2008; 99:996–1006. [PubMed] [Google Scholar]
 20. Luz GM, Mano JF. Mineralized structures in nature: Examples and inspirations for the design of new composite materials and biomaterials. *Compos Sci Technol*. 2010; 70:1777–88. [Google Scholar]
 21. O'Brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Mater Today*. 2011; 14:88–95. [Google Scholar]
 22. Branemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T, Rosen HM. Tissue-integrated prostheses. *osseointegration in clinical dentistry*. Philadelphia, Pennsylvania, United States: LWW; 1986. p. 499. [Google Scholar]
 23. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani G, Fratini A, Giraudi M, Romano F Enamel Matrix Derivative Proteins in Combination with a Flapless Approach for Periodontal Regeneration of Intrabony Defects: A 2-Year Prospective Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016 Nov/Dec;36(6):797-805. doi: 10.11607/prd.2842.

24. Staubli N, Schmidt JC, Buset SL, Gutekunst CJ, Rodriguez FR, Schmidlin PR, Walter C. Traditional or regenerative periodontal surgery? -a comparison of the publications between two periodontal journals over time. *Clin Oral Investig.* 2018 Jan;22(1):29-46. doi: 10.1007/s00784-017-2159-2.
25. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1207-30.
26. Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med.* 2006;17: 967– 78. [PubMed] [Google Scholar]
27. Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. *Dent Clin North Am.* 1991; 35:469–77. [PubMed] [Google Scholar]
28. Jarcho M. Biomaterial aspects of calcium phosphates. *Dent Clin North Am.* 1986; 30:25–47. [PubMed] [Google Scholar]
29. Hench LL. Bioceramics: From Concept to Clinic. *J Am Ceram Soc.* 1991; 74:1487–510. [Google Scholar]
30. Anderegg CR, Alexander DC, Freidman MA. Bioactive glass particulate in the treatment of molar furcation invasions. *J Periodontol.* 1999; 70:384–7. [PubMed] [Google Scholar]
31. Kim CK, Kim HY, Chai JK. Effect of a calcium sulfate implant with calcium sulfate barrier on periodontal healing in 3-wall infrabony defects in dogs. *J Periodontol.* 1998; 69:982–8. [PubMed] [Google Scholar]
32. Fetner AE, Hartigan MS, Low SB. periodontal repair using Perio Glass in non-human primates: Clinical and histologic observations. *Compendium.* 1994; 15:932–5. [PubMed] [Google Scholar]
33. Ong MA, Robert ME, Maria IK, Lamont N, Gerald N, Glickman GN, et al. Evaluation of a bioactive glass alloplast in treating periodontal intrabony defects. *J Periodontol.* 1998; 69:1346–54. [PubMed] [Google Scholar]
34. Lei L, Yu Y, Ke T, Sun W, Chen L. The application of three-dimensional printing model and platelet-rich fibrin (PRF) technology in guided tissue regeneration surgery for severe bone defects. *J Oral Implantol.* 2018 Jul 25. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00231.
35. Proksch S, Bittermann G, Vach K, Nitschke R, Tomakidi P, Hellwig E. hMSC-Derived VEGF Release Triggers the Chemoattraction of Alveolar Osteoblasts. *Stem Cells.* 2015 Oct;33(10):3114-24. doi: 10.1002/stem.2119.

36. Zhang YF. Bioinductive biomaterials for periodontal regeneration. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2017 Oct 9;52(10):615-619. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.10.007.
37. Guo T, Nie R, Xin X, Wang H, Qi M, Yu K, Wang Y, Du L, Zhou Y. Tissue preservation through socket-shield technique and platelet-rich fibrin in immediate implant placement: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(50):e13175. doi: 10.1097/MD.00000000000013175.
38. Zhou J, Li X, Sun X, Qi M, Chi M, Yin L, Zhou Y. Bone regeneration around immediate placed implant of molar teeth with autologous platelet-rich fibrin: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e13058. doi: 10.1097/MD.00000000000013058
39. Joshi AA, Padhye AM, Gupta HS. Platelet derived growth factor BB levels in gingival crevicular fluid of localized intrabony defect sites treated with platelet rich fibrin membrane or collagen membrane containing recombinant human platelet derived growth factor-BB-A randomized clinical and biochemical study. *J Periodontol*. 2019 Jan 13. doi: 10.1002/JPER.18-0496.
40. Shirakata Y, Miron RJ, Shinohara Y, Nakamura T, Sena K, Horai N, Bosshardt DD, Noguchi K, Sculean A. Healing of two-wall intra-bony defects treated with a novel EMD-liquid-A pre-clinical study in monkeys. *J Clin Periodontol*. 2017 Dec;44(12):1264-1273. doi: 10.1111/jcpe.12825
41. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89 (3) 219-29.
42. Mazzucco L, Borzini P, Gope R. Platelet -derived factors involved in tissue repair-from signal to function. *Transfusion medicine reviews*. 2010;24(3):218-34
43. Karahan A, AAbbasoğlu A, Işık SA, Çevik B, Saltan Ç, Elbaş NÖ, Yalılı A. Ostomy Wound Factors Affecting Wound Healing in Individuals With Pressure Ulcers: A Retrospective Study. *Manage*. 2018 Feb;64(2):32-39. PMID: 29481325
44. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Wound Repair Regen. Growth factors and cytokines in wound healing. 2008 Sep-Oct;16(5):585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x
45. Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J. Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery—a prospective randomised double blind clinical trial. *Clinical oral investigations*.
46. Dragonas P, Katsaros T, Avila-Ortiz G, Chambrone L, Schiavo JH, Palaiologou A. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;48(2):250-262. doi: 10.1016/j.ijom.2018.06.003. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30058532

47. Thakkar DJ, Deshpande NC, Dave DH, Narayankar SD. A comparative evaluation of extraction socket preservation with demineralized freeze dried bone allograft alone and along with platelet-rich fibrin: A clinical and radiographic study. *Contemp Clin Dent*. 2016; 7(3): 371-6.
48. Yukna RA, Krauser JT, Callan DP, Evans GH, Cruz R, Martin M. Multi-center clinical comparison of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) and ABM in human periodontal osseous effects 6-month results. *J Periodontol*. 2000; 71: 1671-9.
49. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with Bio-Oss collagen: a human histologic report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003; 23(1): 9-17.
50. Fatima G, Shivamurthy R, Thakur S, Baseer MA. Evaluation of anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix/cell binding peptide as a bone graft material in the treatment of human periodontal infrabony defects: A clinico-radiographic study. *Indian Soc Periodontol*. 2015; 19(6): 651-8.
51. Graziani L, Laurell L, Tonetti M, Gottlow J, Berglundh T. Periodontal wound healing following GTR therapy of dehiscence-type defects in the monkey: Short-, medium-and longterm healing. *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 905-14.
52. Torat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects: A controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2011;38(10): 925-932.
53. Sculean A, Kiss AA, Schwartz F et al. Ten-year results following treatment of infrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration," *Journal of Clinical Periodontology*, 2004;31(7): 545-549.
54. Yukna RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. *Journal of Periodontology* 2000;71(5):752-759.
55. Choukroun, F, Adda F, Schoefer C. An opportunity in perio-implantology: Te PRF *Implantodontie*, 2001; 42: 55-62.
56. Rana MP, Mehrotra N. Human amniotic membrane: hope in periodontal regeneration. *International Journal of Science and Research (IJSR)* 2016;5(4): 564-569
57. Mishra S, Singh S. Human amniotic membrane: Can it be a ray of hope in periodontal regeneration? *Indian Journal of Medical Research*, 2014;3(9):118-121.

58. Tu YK, Woolston A, Faggion C.. Do bone grafts or barrier membranes provide additional treatment effects for infrabony lesions treated with enamel matrix derivatives? A network meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of Clinical Periodontology*,2010;37(1):59-79.
59. Rao GS, Bhat P, Nagesh KS, Rao GH, Mirle B, Kharbhari L, et al. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2013; 12(1):11–6.
60. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2013;24(4):1088–94.
61. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013;3(4) 875-880.
62. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant dentistry*. 2013;22(3): 295–303.
63. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(1): 77–83.
64. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009;80(12):2056–64.
65. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry*. 2011;20(1): 2–12.
66. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, et al. Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillary bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010; 14(12):1075–84.
67. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *International journal of medical sciences*. 2012;9(10):872–80.
68. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *Journal of cranio-*

maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2012;40(4):321–8.

69. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrates. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006; 101(3):299–303.

70. Gojkov-Vukelic M, Hadzic S, Pasic E . Evaluation of Efficacy of Surgical Periodontal Therapy with the Use of Bone Graft in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects. Med Arch. 2017; 71 (3):208-211.

71. Gokhale ST, Dwarakanath CD. The use of a natural osteoconductive porous bone mineral (Bio-Oss™) in infrabony periodontal defects. J Indian Soc Periodontol. 2012; 16: 247-52.

72. Chhina S. A 12 Months Clinical and Radiographic Study to Assess the Efficacy of Open Flap Debridement and Subepithelial Connective Tissue Graft in Management of Supracrestal Defects. J Int Oral Health. 2015; 7(8): 108-13.

73. Khashu H, Vandana KL. Clinical and radiographic evaluation of human periodontal osseous defect (mandibular grade II furcation) treated with PepGen P-15 and a bioresorbable membrane (Atrisorb). J Indian Soc Periodontol. 2012; 16(4): 569-76.

74. Demir B, Sengun D, Berberoglu A. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. J Clin Periodontol. 2007;34(8):709–15.

75. Ouyang XY, Qiao J. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. Chinese medical journal. 2006;119(18): 1511–21.

76. Froum SJ, Kushner L, Scoop IW, et al. Human clinical and histologic response to Durapatite implants in intraosseous lesions. J. Periodontol 1982;53:719.

77. Meffert RM, Thomas IR, Hamilton KM, et al. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. J Periodontol 1985; 56:63.

78. Rabalais MI, Yukna RA, Mayer ET. Evaluation of Durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. J Periodontol 1981;52: 680.

79. Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, Geisinger ML, Mills MP, Nares S, Nevins ML. Periodontal regeneration–intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. J Periodontol. 2015 ; 86(2): S105-7.

80. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 19 (2): CD001724.

81. Agarwal SK, Jhingran R, Bains VK, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap

with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis. *European journal of dentistry*. 2016; 10(1):121–33.

82. Aleksic Z, Jankovic S, Dimitrijevic B, Divnic-Resnik T, Milinkovic I, Lekovic V. The use of platelet-rich fibrin membrane in gingival recession treatment]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2010;138(1-2):11–8.

83. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):244–52.

84. Dogan SB, Dede FO, Balli U, Atalay EN, Durmuslar MC. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(9):868–75.

85. Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2014;18(8): 1941–8.

86. Gupta S, Banthia R, Singh P, Banthia P, Raje S, Aggarwal N. Clinical evaluation and comparison of the efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with platelet rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. *Contemporary clinical dentistry*. 2015;6(2):153–60.

87. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2012;32(2): e41–50.

88. Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *The European journal of esthetic dentistry: official journal of the European Academy of Esthetic Dentistry*. 2010;5(3):260–73.

89. Keceli HG, Kamak G, Erdemir EO, Evginer MS, Dolgun A. The Adjunctive Effect of Platelet-Rich Fibrin to Connective Tissue Graft in the Treatment of Buccal Recession Defects: Results of a Randomized, Parallel-Group Controlled Trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(11):1221–30.

90. Padma R, Shilpa A, Kumar PA, Nagasri M, Kumar C, Sreedhar A. A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(5):631–6.

91. Rajaram V, Thyegarajan R, Balachandran A, Aari G, Kanakamedala A. Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(6):665–70.
92. Thamaraiselvan M, Elavarasu S, Thangakumaran S, Gadagi JS, Arthie T. Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):66–71.
93. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003; 8:266–302ed. 2015; 12:387–97.
94. Anitua E, Sa´nchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andı´a I. New insight into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006; 24:227–34.
95. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133:1383–6.
96. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D’Arcangelo C, et al. Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2016; 87:103–13.
97. Arora S, Kotwal U, Dogra M et al. Growth factor variation in two types of autologous platelet biomaterials. PRP Versus PRF,” *Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine*, 2017;33(2):1-5.
98. Du J, Mei S, Guo L et al. Platelet-rich fibrin/ aspirin complex promotes alveolar bone regeneration in periodontal defect in rats. *Journal of Periodontal Research*, 2018; 53(1):47-56.
99. Doiphode AM, Hegde P, Mahindra U, Kumar SMS, Tenglikar PD, Tripathi V. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 2016;6: 47-52.
100. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing*. 2013; 10:23.
101. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66: 301–11.

102. Zumstein MA, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler RW, Horn M, et al. Leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13:1196–206.
103. Sculean A, Donos N, Chiantella GC, Windisch P, Reich E, Brex M. GTR with bioresorbable membranes in the treatment of intrabony defects: a clinical and histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1999 Oct;19(5):501-9.
104. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 1997 ;24(9):658-68.
105. Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G, Norderyd O, Andersson B, Rickardsson B, Hallström H, Kullendorff B, Sköld Bell H. Comparison of ready-to-use EMDOGAIN-gel and EMDOGAIN in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28(10):923-9.
106. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Kro'ł W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89:417–20.
107. Davey MS, Hurley ET, Withers D, Moran R, Moran CJ . Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Platelet-Rich Plasma: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *.Arthroscopy.* 2020 Apr;36(4):1204-1210. doi: 10.1016/j.arthro.2019.11.004. Epub 2020 Jan 25.PMID: 31987693
108. Mathur A, Bains VK, Gupta V, Jhingran R, Singh GP. Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft: a comparative analysis. *Eur J Dent.* 2015; 9:100–8
109. Li SY, Zhou QS, Li Y, Chen C, Chen JQ, Zhou HL.Zhongguo Gu Shang. Autologous platelet-rich plasma combined with bone grafting in inducing membrane technology]. 2019 Apr 25;32(4):302-307. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.04.003.PMID: 31027404.
110. Shepherd N, Greenwell H, Hill M, Vidal R, Scheetz JP. Root coverage using acellular dermal matrix and comparing a coronally positioned tunnel with and without platelet-rich plasma: a pilot study in humans. *Journal of Periodontology,* 2009;80(3):397-404.
111. Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,* 2013;42(2):249-255.
112. Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M et al.The heatcompression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials,* 2015;103(4):825-831.

113. Dori F, Kovacs V, Arweiler NB et al. Effect of platelet- rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *Journal of Periodontology* 2009;80(10):1599-1605.
114. Fernandez-Barbero JE, Galindo-Moreno P, Avila-Ortiz G, ´ Caba O, Sanchez-FerNandez E, Wang HI. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clinical Oral Implants Research*, 2006;17(6):687-693.
115. Aspriello SD, Zizzi A, Spazzafumo L. A study found that EMD induces proliferation and viability and angiogenesis of human microvascular cells at periodontal pocket. *Journal of Periodontology*, 2011;82(4):606-612..
116. Froum SJ, Froum SH, Rosen PS. Successful management of peri-implantitis with a regenerative approach: a consecutive series of 51 treated implants with 3- to 7.5-year follow-up. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2012;32(1):11-20.
117. Tonetti MS, Lang NL, Cortellini P et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects: a multicentre randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2002;29(4):317-325.
118. Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology*, 2012;83(6):707-720.
119. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 2011;82(1):62-71.
120. Favato MN, Vidigal BCL, Cosso MG, Manzi FR, Shibli JA, Zenobio EG. Impact of human maxillary sinus volume on grafts dimensional changes used in maxillary sinus augmentation: a multislice tomographic study. *Clinical Oral Implants Research*, 2014; 26(12):1450-1455.
121. Intini G, Andreana S, Buhite SRJ, Bobek LA. A comparative analysis of bone formation induced by human demineralized freeze-dried bone and enamel matrix derivative in rat calvaria critical-size bone defects. *Journal of Periodontology*, vol, 2008;79(7):1217-1224.
122. Donos N, Kostopoulos L, Tonetti M, Karring T, Lang NP. TAhe efect of enamel matrix proteins and deproteinized bovine bone mineral on heterotopic bone formation. *Clinical Oral Implants Research*, 2006;17(4):434-438.
123. Boyan BD, Weesner TC, Lohmann CH. Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze-dried bone allograf In vivo. *Journal of Periodontology*, 2000;71(8): 1278-1286.

124. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*, 2006;24(4):260-267.
125. Ronnstrand L, Land C, Heldin H. Mechanisms of platelet- derived growth factor-induced chemotaxis. *International Journal of Cancer*, 2001;91(6):757-762.
126. Lynch SE, Wisner-Lynch L, Nevins M, Nevins ML. A new era in periodontal and periimplant regeneration: use of growth-factor enhanced matrices incorporating rhPDGF. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 2006;27:672-678,679-680.
127. Lynch SE, Williams RC, Polson AM et al. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 1989;16(8):545-548.
128. Lynch SE, Ruiz de Castilla G, Williams RC et al. The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *Journal of Periodontology*, 1991;62(7):458-467 .
129. Lynch SE, Buser D, Hernandez RA et al. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factorI combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *Journal of Periodontology*, 199;62(11):710-716.
130. Nevins ML, M. Reynolds A, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Nevins M. Recombinant human plateletderived growth factor BB for reconstruction of human large extraction site defects. *The International Journal of Periodontics & Restorative*, 2014;34(2):157-163.
131. Todoroska S. Regenerative periodontal therapy with application of biomaterials: Bio-Oss and Emdogain-comparative clinical study, doctoral dissertation, Faculty of Dentistry, Skopje, University "St. Cyril and Methodius" Skopje, 2018
132. Papapanou PN. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J. Periodontol.* 2018;89(Suppl 1): 173–182. [PubMed] [Google Scholar]
133. Lee CH. Three-dimensional printed multiphase scaffolds for regeneration of periodontium complex. *Tissue Eng.* 2014;20(7–8):1342–1351. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
134. Obregon F. Three-dimensional bioprinting for regenerative Dentistry and craniofacial tissue engineering. *J. Dent. Res.* 2015;94(9_suppl):143–152. [PubMed] [Google Scholar]
135. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontology*. 2006;40(1):50–76. 2000. [PubMed] [Google Scholar]
136. Stahl S, Froum S. Histological evaluation of human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants: I. Three to eight months. *J. Periodontol.* 1986;57(4):211–217. [PubMed] [Google Scholar]

137. Sari DS. Osteogenic differentiation and biocompatibility of bovine teeth scaffold with rat adipose-derived mesenchymal stem cells. *Eur. J. Dermatol.* 2019;13(2):206–212. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
138. Zheng W. Periodontitis promotes the proliferation and suppresses the differentiation potential of human periodontal ligament stem cells. *Int. J. Mol. Med.* 2015;36(4):915–922. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
139. Carmagnola D. Engineered scaffolds and cell-based therapy for periodontal regeneration. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2017;15(4) 0-0. [PubMed] [Google Scholar]
140. Abdal-Wahab M. Regenerative potential of cultured gingival fibroblasts in treatment of periodontal intrabony defects (randomized clinical and biochemical trial) *J. Periodontal. Res.* 2020;55(3):441–452. [PubMed] [Google Scholar]
141. Lee JH. 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.* 2020;91(7):880–889. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
142. Rasperini G. 3D-printed bioresorbable scaffold for periodontal repair. *J. Dent. Res.* 2015;94(9_suppl):153–157. [PubMed] [Google Scholar]
143. Chen FM, Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Prog. Polym. Sci.* 2016; 53:86–168. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
144. Cho H. Periodontal ligament stem/progenitor cells with protein-releasing scaffolds for cementum formation and integration on dentin surface. *Connect. Tissue Res.* 2016;57(6):488–495. [PubMed] [Google Scholar]
145. Chen X. Controlled release of recombinant human cementum protein 1 from electrospun multiphasic scaffold for cementum regeneration. *Int. J. Nanomed.* 2016; 11:3145–3158. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
146. Funda G. Nanotechnology scaffolds for alveolar bone regeneration. *Materials.* 2020;13(1):201. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
147. Park JY. rhBMP-2 pre-treated human periodontal ligament stem cell sheets regenerate a mineralized layer mimicking dental cementum. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3767. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
148. Sculean A, Chapple IL, Giannobile WV. Wound models for periodontal and bone regeneration: The role of biologic research. *Periodontology.* 2015; 68:7–20. doi: 10.1111/prd.12091. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Sowmya S, Mony U, Jayachandran P, Reshma S, Kumar RA, Arzate H, Nair SV, Jayakumar R. Tri-layered nanocomposite hydrogel scaffold for the concurrent regeneration of cementum, periodontal ligament, and alveolar bone. *Adv. Healthc. Mater.* 2017; 6:1601252. doi: 10.1002/adhm.201601251. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Maske BS, Rathod S, Wanikar I. Critical issues in periodontal regeneration. *SRM J. Res. Dent. Sci.* 2018; 9:119–124. [Google Scholar]
151. Xu XY, Li X, Wang J, He XT, Sun HH, Chen FM. Concise review: Periodontal tissue regeneration using stem cells: Strategies and translational considerations. *Stem Cells Transl. Med.* 2018; 8:392–403. doi: 10.1002/sctm.18-0181. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
152. Chaudhari A, Borse H, Mali A, Agrawal P, Landge N, Khadtare Y. Guide the tissues for periodontal regeneration (gtr): A review. *Int. J. Curr. Res.* 2017; 9:59269–59278. [Google Scholar]
153. Luković N, Zelić O, Cakić S, Petrović V The use of beta-tricalcium phosphate and bovine bone matrix in the guided tissue regeneration treatment of deep infra-bony defects]. *Srp Arh Celok Lek.* 2009 Nov-Dec;137(11-12):607-12. doi: 10.2298/sarh0912607l.PMID: 20069916
154. Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, Geisinger ML, Mills MP, Nares S, Nevins ML Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015 Feb;86(2 Suppl):S105-7. doi: 10.1902/jop.2015.140378. Epub 2014 Oct 15.PMID: 25315019
155. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, Aimetti M Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018 Jul;45(7):841-850. doi: 10.1111/jcpe.12931. Epub 2018 Jun 15.PMID: 29779220
156. Ivanovski S, Vaquette C, Gronthos S, Hutmacher D, Bartold P. Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering. *J. Dent. Res.* 2014; 93:1212–1221. doi: 10.1177/0022034514544301. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *J Periodontal Res.* 2017 Dec;52(6):965-974. doi: 10.1111/jre.12477. Epub 2017 Jun 21.PMID: 28635007
158. Fillingham Y, Jacobs J Bone grafts and their substitutes. *Bone Joint J.* 2016 Jan;98-B(1 Suppl A):6-9. doi: 10.1302/0301-620X.98B.36350.PMID: 26733632

159. Jordana F, Le Visage C, Weiss P. Bone substitutes]. *Med Sci (Paris)*. 2017 Jan;33(1):60-65. doi: 10.1051/medsci/20173301010. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28120757
160. Aludden HC, Mordenfeld A, Hallman M, Dahlin C, Jensen T. Lateral ridge augmentation with Bio-Oss alone or Bio-Oss mixed with particulate autogenous bone graft: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Aug;46(8):1030-1038. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.008. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28366452
161. Zhang Y, Xu HH, Takagi S, Chow LC. In-situ hardening hydroxyapatite-based scaffold for bone repair. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2006; 17:437–445. doi: 10.1007/s10856-006-8471-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
162. Belal M, Al-Noamany F, El-Tonsy M, El-Guindy H, Ishikawa I. Treatment of human class ii furcation defects using connective tissue grafts, bioabsorbable membrane, and resorbable hydroxylapatite: A comparative study. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2005; 7:114 –128. [PubMed] [Google Scholar]
- 163 Zhang Y, Xu HHK. Effects of synergistic reinforcement and absorbable fiber strength on hydroxyapatite bone cement. *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2005;75A:832–840. doi: 10.1002/jbm.a.30461. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
164. . Sun H, Ye F, Wang J, Shi Y, Tu Z, Bao J, Qin M, Bu H, Li Y. The upregulation of osteoblast marker genes in mesenchymal stem cells prove the osteoinductivity of hydroxyapatite/tricalcium phosphate biomaterial. *Transplant Proc.* 2008 Oct;40(8):2645-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.07.096. PMID: 18929827
165. Skallevoid HE, Rokaya D, Khurshid Z, Zafar MS Bioactive Glass Applications in Dentistry. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 27;20(23):5960. doi: 10.3390/ijms20235960. PMID: 31783484
166. Abdul Halim SI, Chan CH, Kressler J. Polymers (Basel Effects on the Properties after Addition of Lithium Salt in Poly(ethylene oxide)/Poly(methyl acrylate) Blends.). 2020 Dec 11;12(12):2963. doi: 10.3390/polym12122963. PMID: 33322501
167. Tsai HC, Li YC, Young TH, Chen MH. Novel micro injector for carrying bone substitutes for bone regeneration in periodontal diseases. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115:45–50. doi: 10.1016/j.jfma.2014.10.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
168. da Silva de Oliveira JC, Luvizuto ER, Sonoda CK, Okamoto R, Garcia-Junior IR. Immunohistochemistry evaluation of BMP-2 with beta-tricalcium phosphate matrix, polylactic and polyglycolic acid gel, and calcium phosphate cement in rats. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;21(2):247-258. doi: 10.1007/s10006-017-0624-3. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28389833

169. El Briak-Benabdeslam H, Ginebra MP, Vert M, Boudeville P. Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD-CaO reaction kinetics. *Acta Biomater.* 2008 Mar;4(2):378-86. doi: 10.1016/j.actbio.2007.07.003. Epub 2007 Jul 21. PMID: 17827078
170. Weir MD, Xu HH. *J Biomed Mater Res A* Osteoblastic induction on calcium phosphate cement-chitosan constructs for bone tissue engineering. . 2010 Jul;94(1):223-33. doi: 10.1002/jbm.a.32665. PMID: 20166217
171. Chow LC. Calcium phosphate cements. *Monogr Oral Sci.* 2001;18:148-63. doi: 10.1159/000061653
172. Villalona GA, Udelsman B, Duncan DR, Mc Gillicuddy E, Sawh-Martinez RF, Hibino N, Painter C, Mirensky T, Erickson B, Shinoka T. Cell-seeding techniques in vascular tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2010; 16:341–350. doi: 10.1089/ten.teb.2009.0527. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
173. Wang P, Song Y, Weir MD, Sun J, Zhao L, Simon CG, Xu HHK. A self-setting ipsmc-alginate-calcium phosphate paste for bone tissue engineering. *Dent. Mater.* 2016; 32:252–263. doi: 10.1016/j.dental.2015.11.019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
174. Grosfeld EC, Hoekstra JWM, Herber RP, Ulrich DJ, Jansen JA, van den Beucken JJ. Long-term biological performance of injectable and degradable calcium phosphate cement. *Biomed. Mater.* 2016; 12:015009. doi: 10.1088/1748-605X/12/1/015009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
175. Song Y, Zhang C, Wang P, Wang L, Bao C, Weir MD, Reynolds MA, Ren K, Zhao L, Xu HH. Engineering bone regeneration with novel cell-laden hydrogel microfiber-injectable calcium phosphate scaffold. *Mater. Sci. Eng. C.* 2017; 75:895–905. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.158. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
176. Zhao L, Weir MD, Xu HH. An injectable calcium phosphate-alginate hydrogel-umbilical cord mesenchymal stem cell paste for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2010; 31:6502–6510. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.05.017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
177. Mitsiadis TA, Feki A, Papaccio G, Catón J. Dental pulp stem cells, niches, and notch signaling in tooth injury. *Adv. Dent. Res.* 2011; 23:275–279. doi: 10.1177/0022034511405386. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
178. Wang P, Liu X, Zhao L, Weir MD, Sun J, Chen W, Man Y, Xu HHK. Bone tissue engineering via human induced pluripotent, umbilical cord and bone marrow mesenchymal stem cells in rat

- cranium. *Acta Biomater.* 2015; 18:236–248. doi: 10.1016/j.actbio.2015.02.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
179. Wang L, Zhang C, Li C, Weir MD, Wang P, Reynolds MA, Zhao L, Xu HH. Injectable calcium phosphate with hydrogel fibers encapsulating induced pluripotent, dental pulp and bone marrow stem cells for bone repair. *Mater. Sci. Eng. C.* 2016; 69:1125–1136. doi: 10.1016/j.msec.2016.08.019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
180. Schweikle MZT, Lund R, Tiainen H. Injectable synthetic hydrogel for bone regeneration: Physicochemical characterisation of a high and a low pH gelling system. *Mater. Sci. Eng. C.* 2018; 90:67–76. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.049. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
181. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366, 1809–1820. [CrossRef]
182. Anushi M, Suresh K. Periodontal bone regeneration in intrabony defects using osteoconductive bone graft versus combination of osteoconductive and osteostimulative bone graft: A comparative study. *Dent Res J* 2015;12: 25–30.
183. Zhou M, Geng YM, Li SY, Yang XB, Che YJ, Pathak JL, Wu G. Nanocrystalline hydroxyapatite-based scaffold adsorbs and gives sustained release of osteoinductive growth factor and facilitates bone regeneration in mice ectopic model. *J Nanomater* 2019, 2019; 10. [CrossRef]
184. Chen M, Xu Y Zhang, T Ma, Y Liu, J Yuan B, Chen X, Zhou P, Zhao X, Pang F. Mesenchymal stem cell sheets: A new cell-based strategy for bone repair and regeneration. *Biotechnol. Lett* 2019;41:305–318. [CrossRef]
185. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology—Is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int. J Implant Dent* 2017;3:23. [CrossRef] [PubMed]
186. Keith JD, Jr Petrungaro, P Leonetti, JA Elwell CW, Jr Zeren KJ, Caputo C Nikitakis, NG Schöpf, C Warner, MM. Clinical and histologic evaluation of a mineralized block allograft: Results from the developmental period (2001–2004). *Int J Periodont Restor Dent* 2006; 26: 320–327.
187. Piattelli A, Scarano A, Favre-Corrigliano M, Corrigliano M, Favre-Piattelli M, Piattelli M. Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: A histological and histochemical study in man. *Biomaterials* 1996;17:1127–1131. [CrossRef]
188. Liu X, Li Q Wang, F Wang Z. Maxillary sinus floor augmentation and dental implant placement using dentin matrix protein-1 gene-modified bone marrow stromal cells mixed with

deproteinized bovine bone: A comparative study in beagles. *Arch Oral Biol* 2016; 64:102–108. [CrossRef] [PubMed]

189. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynblas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: A review. *Biomater Res* 2017;21:9. [CrossRef] [PubMed]

190. Zhang Y, Xu HH, Takagi S, Chow LC. In-situ hardening hydroxyapatite-based scaffold for bone repair. *J Mater Sci Mater Med* 2006;17:437–445. [CrossRef] [PubMed]

191. Belal M, Al-Noamany F, El-Tonsy M, El-Guindy H, Ishikawa I. Treatment of human class II furcation defects using connective tissue grafts, bioabsorbable membrane, and resorbable hydroxylapatite: A comparative study. *J Int Acad. Periodontol* 2005; 7: 114–128. [PubMed]

192. Zhang Y, Xu HH. Effects of synergistic reinforcement and absorbable fiber strength on hydroxyapatite bone cement. *J Biomed Mater Res Part A* 2005; 75:832–840. [CrossRef] [PubMed]

193. Hayashi C, Kinoshita A, Oda S, Mizutani K, Shirakata Y, Ishikawa I. Injectable calcium phosphate bone cement provides favorable space and a scaffold for periodontal regeneration in dogs. *J Periodontol.*2006; 77: 940–946. [CrossRef]

194. Chu K, Oshida Y, Hancock E, Kowolik M, Barco T, Zunt S. Hydroxyapatite/pmma composites as bone cements. *BioMed Mater Eng* 2004;14: 87–105. [PubMed]

195. Fu Q, Saiz E, Rahaman MN, Tomsia AP. Tissue engineering: Toward strong and tough glass and ceramics scaffolds for bone repair. *Adv Funct Mater* 2013; 23: 5460. [CrossRef]

196. Tsai H-C, Li, Y-C, Young T-H, Chen M-H. Novel microinjector for carrying bone substitutes for bone regeneration in periodontal diseases. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 45–50. [CrossRef] [PubMed]

197. Simon CGJR Khatri CA, Wight SA, Wang, FW. Preliminary report on the biocompatibility of a moldable, resorbable, composite bone graft consisting of calcium phosphate cement and poly (lactide-co-glycolide) microspheres. *J Orthopaed Res* 2002; 20: 473–482. [CrossRef]

198. Brown WE, Chow LC. Combinations of Sparingly Soluble Calcium Phosphates in Slurries and Pastes as Mineralizers and Cements. US Patent 4,612,053, 16 September 1986.

199. Takagi S, Chow LC, Hirayama S, Eichmiller FC. Properties of elastomeric calcium phosphate cement–chitosan composites. *Dent Mater* 2003; 19: 797–804. [CrossRef]

200. Xu HH, Wang P, Wang L, Bao C, Chen Q, Weir MD, Chow LC, Zhao L, Zhou X, Reynolds, M.A. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Res* 2017; 5: 17056. [CrossRef]

201. Ong MM, Eber RM, Korsnes MI, MacNeil RL, G N Glickman GN, Y Shyr Y, Wang HL
Evaluation of a bioactive glass alloplast in treating periodontal intrabony defects . J Periodontol
1998 Dec;69(12):1346-54. doi: 10.1902/jop.1998.69.12.1346.
202. Shirke PY, Kolte AP, Kolte RA, Pranjali V Bawanakar PV. Evaluation of the clinical
efficacy of 1.2% atorvastatin in the treatment of periodontal intraosseous defects by CBCT: A
randomized controlled clinical trial. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect. Summer
2019;13(3):183-191. doi: 10.15171/joddd.2019.029. Epub 2019 Oct 7.
203. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft
tissues. Periodontol 2000. 2004;36(1):121–145. doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03676.x.
[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of
tetracycline. J Clin Periodontol. 1979;6(2):83–92. doi: 10.1111/j.1600-051X.1979.tb02186.x.
[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. Park CH, Kim K-H, Lee YM, Seol YJ. Advanced engineering strategies for periodontal
complex regeneration. Materials (Basel) 2016; 9(1): 57.
[http://dx.doi.org/10.3390/ma9010057] [PMID: 28787856]
206. Paul SR, Mark AR, Gerald MB. The treatment of intrabony defects with bone grafts.
Periodontology 2000; 22(88): pp 103.
207. Chow LC. Calcium phosphate cements. Monogr Oral Sci. 2001;18:148-63. doi:
10.1159/000061653
208. David C. The Dental Clinics of North America. Adv Periodontics 1998; Part 1: 361-8.
209. Jamaluddin M, Singh DK, Jayanti I, Kulkarni P, Faizuddin M, Tarannum F. Use of platelet
rich plasma in the management of periodontal intraosseous defects: A clinical study. J Int Soc
Prev Community Dent 2017; 7(2): 105-15. [http://dx.doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_28_17]
[PMID: 28462179]
210. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. Thromb. Res. 2004;114:
447–453. [CrossRef]
211. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, Zhang Q, Lavalley C, McKeown T,
Marshall AH, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis,
immune responses, tumor metastasis and beyond. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2016; 53: 409–430.
[CrossRef] [PubMed]
212. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb. Haemost. 2001;
85: 958–965. [PubMed]

213. Huang J, Li X, Shi X, Zhu M, Wang, J, Huang, S, Huang, X., Wang, H, Li L, Deng H, et al. Platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$: Signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. *J. Hematol. Oncol.* 2019; 12 : 26. [CrossRef] [PubMed]
214. Durrant TN, van den Bosch MT, Hers I. Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ outside-in signaling. *Blood* 2017; 130: 1607–1619. [CrossRef]
215. Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: The end game. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010; 11: 288–300. [CrossRef]
216. Buitrago L, Zafar H, Zhang Y, Li J, Walz T, Collier BS. Dominant role of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ in platelet interactions with cross-linked fibrin fragment D-dimer. *Blood Adv.* 2020; 4: 2939–2949. [CrossRef]
217. Sorrentino S, Studt JD, Medalia, O, Tanuj Sapra, K. Roll, adhere, spread and contract: Structural mechanics of platelet function. *Eur. J. Cell Biol.* 2015; 94: 129–138. [CrossRef]
218. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, Peshkova AD, Lebedeva T, Ataulakhanov FI, Spiller KL, Cines DB, Weisel JW. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood* 2016; 127: 149–159. [CrossRef]
219. Lam WA, Chaudhuri O, Crow A, Webster KD, Li TD, Kita A, Huang, J, Fletcher DA. Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening. *Nat. Mater.* 2011; 10: 61–66. [CrossRef]
220. Muthard RW, Diamond SL. Blood clots are rapidly assembled hemodynamic sensors: Flow arrest triggers intraluminal thrombus contraction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 2938–2945. [CrossRef] [PubMed]
221. Alamin AA. The role of red blood cells in hemostasis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2021; 47: 26–31. [CrossRef] [PubMed]
222. Medcalf RL, Keragala CB. Fibrinolysis: A primordial system linked to the immune response. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3406. [CrossRef] [PubMed]
223. Rolla R, Puricelli C, Bertoni A, Boggio E, Gigliotti CL, Chiocchetti A, Cappellano G, Dianzani U. Platelets: ‘multiple choice’ effectors in the immune response and their implication in COVID-19 thromboinflammatory process. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021. [CrossRef]
224. Jalaluddin Md, Singh DK, Jayanti I, Kulkarni P, Faizuddin M, Tarannum F Use of Platelet Rich Plasma in the Management of Periodontal Intra Osseous Defects: A Clinical Study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry* 2017; 7 (2):106-115.
225. Döri F, Kovács V, Arweiler NB, Huszár T, Gera I, Nikolidakis D, et al. Effect of platelet rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an an organic bovine bone mineral and expanded poly tetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol* 2007;78:983-90.

226. Yassibag-Berkman Z, Tuncer O, Subasioglu T, Kantarci A. Combined use of platelet rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *J Periodontol* 2007;78:801-9.
227. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl 3):92-102.
228. Roselló-Camps À, Monje A, Lin GH, et al. Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: A meta analysis on prospective clinical trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(5): 562-74.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.035>] [PMID: 26453383]
229. Jalaluddin M, Mahesh J, Mahesh R , Jayanti I, Faizuddi M, Kripal K, Nazeer N. Effectiveness of Platelet Rich Plasma and Bone Graft in the Treatment of Intrabony Defects: A Clinico-radiographic Study. *The Open Dentistry Journal*, 2018; 12: 133-154.
230. Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2016; 16(1): 71. [<http://dx.doi.org/10.1186/s12903-016-0261-5>] [PMID: 27531202]
231. Agarwal A, Gupta ND, Jain A. Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human in-trabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail. *Acta Odontol Scand*. 2016;74:36-43.
232. Chadwick JK, Mills MP, Mealey BL. Clinical and Radiographic Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft Versus Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Periodontal Intrabony De-fects in Humans. *J Periodontol*. 2016;87:1253-60.
233. Ustaoglu G, Zeliha Uğur Aydin ZA , Ferhat Özelçi F. Comparison of GTR, T-PRF and open-flap debridement in the treatment of intrabony defects with endo-perio lesions: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jan 1;25 (1):117-23.
234. Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38:925-32.
235. Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83:1499-507.
236. Schincaglia GP, Hebert E, Farina R. Single versus double flap approach in periodontal regenerative treatment. *J Clin Periodontol*. 2015;42:557-66.

237. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit  en paro-implantologie Le. PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55–62. [Google Scholar]
238. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158–167.[PubMed] [Google Scholar]
239. Uzun BC, Ercan E, Tunali M. Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for the management of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig*. 2018;22:1345-54.
240. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(5):707–713. [PubMed] [Google Scholar]
241. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Kolokythas A, Chu S, Geng Y. Platelet-Rich Fibrin Promotes Periodontal Regeneration and Enhances Alveolar Bone Augmentation. *Biomed Res Int*. 2013;638043–638043. doi: 10.1155/2013/638043. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
242. Clipet F, Tricot S, Alno N, Massot M, Solhi H, Cathelineau G, Perez F, De Mello G, Pellen-Mussi P. In vitro effects of Choukroun’s platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology. *Implant Dent*. 2012;21(1):51–56.[PubMed] [Google Scholar]
243. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1153–1162. [PubMed] [Google Scholar]
244. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. 2007;78(4):661–669. [PubMed] [Google Scholar]
245. Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, Overdevest EP, van Zundert A, Knape JT, Castelein RM, Creemers LB, Dhert WJ. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*. 2008;26(3):404–410. [PubMed] [Google Scholar]
246. Jia WT, Zhang CQ, Wang JQ, Feng Y, Ai ZS. The prophylactic effects of platelet-leucocyte gel in osteomyelitis an experimental study in a rabbit model. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(2):304–310. [PubMed] [Google Scholar]

247. Pepelassi EA, Diamanti-Kipioti A. Selection of the most accurate method of conventional radiography for the assessment of periodontal osseous destruction. *J Clin Periodontol*. 1997;24:557–67. [PubMed] [Google Scholar]
248. Cotti E, Campisi G. Advanced radiographic techniques for the detection of lesions in bone. *Endod Topics*. 2004;7:52–72. [Google Scholar]
249. Kortensniemi M, Lantto E CT imaging--towards patient- and indication-specific optimization]. *.Duodecim*. 2015;131(1):42-8.PMID: 2624505
250. Walter C, Schmidt JC, Rinne CA, Mendes S, Dula K, Sculean A. Cone beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and treatment planning in periodontology: systematic review update. *.Clin Oral Investig*. 2020 Sep;24(9):2943-2958. doi: 10.1007/s00784-020-03326-0. Epub 2020 Jul 3.PMID: 32617781
251. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc*. 2006;72:75–80.[PubMed] [Google Scholar]
252. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46:1016–22. [PubMed] [Google Scholar]
253. Banodkar AB, Gaikwad RP, Gunjekar TU, Lobo TA. Evaluation of accuracy of cone beam computed tomography for measurement of periodontal defects: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19:285–9.[PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
254. Mohan R, Singh A, Gundappa M. Three-dimensional imaging in periodontal diagnosis – Utilization of cone beam computed tomography. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15:11–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
255. Masthoff M, Gerwing M, Masthoff M, Timme M, Kleinheinz J, Berninger M, Heindel W, Wildgruber M, Schülke C. Dental Imaging - A basic guide for the radiologist.. *Rofo*. 2019 Mar;191(3):192-198. doi: 10.1055/a-0636-4129. Epub 2018 Jun 18.PMID: 29913523
256. Misch. KA, Yi ES, Sarment DP. Accuracy of cone beam computed tomography for periodontal defect measurements. *J Periodontol*. 2006;77:1261–6. [PubMed] [Google Scholar]
257. Pinsky HM, Dyda S, Pinsky RW, Misch KA, Sarment DP. Accuracy of three-dimensional measurements using cone-beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006;35:410–6.[PubMed] [Google Scholar]
258. Feijo CV, Lucena JG, Kurita LM, Pereira SL. Evaluation of cone beam computed tomography in the detection of horizontal periodontal bone defects: An in vivo study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012;32:e162–8. [PubMed] [Google Scholar]

259. Qin A, Gersten D, Liang J, Liu Q, Grill I, Guerrero T, Stevens C, Yan D A clinical 3D/4D CBCT-based treatment dose monitoring system. *J Appl Clin Med Phys*. 2018 Nov;19(6):166-176. doi: 10.1002/acm2.12474. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30306710
260. du Bois AH, Kardachi B, Bartold PM. Is there a role for the use of volumetric cone beam computed tomography in periodontics? *Aust Dent J*. 2012;57(Suppl 1):103–8. [PubMed] [Google Scholar]
261. Suphanantachat S, Tantikul K, Tamsailom S, Kosalagood K, Tavedhikul K. Comparison of clinical values between cone beam computed tomography and conventional intraoral radiography in periodontal and infrabony defect assessment. 2017 Aug;46(6):20160461. doi: 10.1259/dmfr.20160461. Epub 2017 Mar 23.
262. Mol A. Imaging methods in periodontology. *Periodontol 2000* 2004; 34: 34–48 .
263. Fuhrmann RA, Bucker A, Diedrich PR. Assessment of alveolar bone loss with high resolution 0765.1995.tb02131.x
264. Mengel R, Candir M, Shiratori K, Flores-de-Jacoby L. Digital volume tomography in the diagnosis of periodontal defects: an in vitro study on native pig and human mandibles. *J Periodontol* 2005; 76: 665–73. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.665>
265. Loubele M, Bogaerts R, Van Dijck E, Pauwels R, Vanheusden S, Suetens P, et al. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *Eur J Radiol* 2009; 71: 461–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.002>
266. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol* 1998; 69: 303–13. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.3.303>
267. Klein F, Kim TS, Hassfeld S, Staehle HJ, Reitmeir P, Holle R, et al. Radiographic defect depth and width for prognosis and description of periodontal healing of infrabony defects. *J Periodontol* 2001; 72: 1639–46. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.12.1639>
268. Eickholz P, Horr T, Klein F, Hassfeld S, Kim TS. Radiographic parameters for prognosis of periodontal healing of infrabony defects: two different definitions of defect depth. *J Periodontol* 2004; 75: 399–407.
269. Leonardi Dutra K, Haas L, Porporatti AL, Flores-Mir C, Nascimento Santos J, Mezzomo LA, Corrêa M, De Luca Canto G. Diagnostic Accuracy of Cone-beam Computed Tomography and Conventional Radiography on Apical Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod*. 2016 Mar;42(3):356-64. doi: 10.1016/j.joen.2015.12.015. PMID: 26902914

270. Vandenberghe B, Jacobs R, Yang J. Detection of periodontal bone loss using digital intraoral and cone beam computed tomography images: an in vitro assessment of bony and/or infrabony defects. *Dentomaxillofac Radiol* 2008; 37: 252–60. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr/57711133>
271. Grimard BA, Hoidal MJ, Mills MP, Mellonig JT, Nummikoski PV, Mealey BL. Comparison of clinical, periapical radiograph, and cone-beam volume tomography measurement techniques for assessing bone level changes following regenerative periodontal therapy. *J Periodontol* 2009; 80: 48–55. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080289>
272. de Faria Vasconcelos K, Evangelista KM, Rodrigues CD, Estrela C, de Sousa TO, Silva MA. Detection of periodontal bone loss using cone beam CT and intraoral radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 2012; 41: 64–9. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr/13676777>
273. Braun X, Ritter L, Jervoe-Storm PM, Frentzen M. Diagnostic accuracy of CBCT for periodontal lesions. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 1229–36. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1106-0>
274. Walter C, Kaner D, Berndt DC, Weiger R, Zitzmann NU. Threedimensional imaging as a pre-operative tool in decision making for furcation surgery. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 250–7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01367.x>
275. Walter C, Weiger R, Dietrich T, Lang NP, Zitzmann NU. Does three-dimensional imaging offer a financial benefit for treating maxillary molars with furcation involvement? A pilot clinical case series. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23: 351–8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02330.x>
276. Al-Ekrish AA, Ekram M. A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimensions. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011;40:67–75. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
277. Nasseh I, Al-Rawi W. Dent Cone Beam Computed Tomography. *Clin North Am*. 2018 Jul;62(3):361-391. doi: 10.1016/j.cden.2018.03.002. PMID: 29903556
278. Leung CC, Palomo L, Griffith R, Hans MG. Accuracy and reliability of cone-beam computed tomography for measuring alveolar bone height and detecting bony dehiscences and fenestrations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010;137:S109–19. [PubMed] [Google Scholar]
279. Scarfe WC, Farman AG, Levin MD, Gane D. Essentials of maxillofacial cone beam computed tomography. *Alpha Omegan*. 2010;103:62–7. [PubMed] [Google Scholar]

280. Vandenberghe B, Jacobs R, Yang J. Diagnostic validity (or acuity) of 2D CCD versus 3D CBCT-images for assessing periodontal breakdown. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:395–401. [PubMed] [Google Scholar]
281. Nemoto Y, Kubota T, Nohno K, Nezu A, Morozumi T, Yoshie H. Clinical and CBCT Evaluation of Combined Periodontal Regenerative Therapies Using Enamel Matrix Derivative and Deproteinized Bovine Bone Mineral With or Without Collagen Membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* May/Jun 2018;38(3):373-381. doi: 10.11607/prd.3288.
282. Iorio-Siciliano V, Andreuccetti G, Blasi A, Matarasso M, Sculean A, Salvi GE. J Clinical outcomes following regenerative therapy of non-contained intrabony defects using a deproteinized bovine bone mineral combined with either enamel matrix derivative or collagen membrane. *Periodontol.* 2014 Oct;85(10):1342-50. doi: 10.1902/jop.2014.130420. Epub 2014 May 16. PMID: 24835417
283. Sculean A, Windisch P, Szendrői-Kiss D, Horváth A, Rosta P, Becker J, Gera I, Schwarz F. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. *J Periodontol.* 2008 Oct;79(10):1991-9. doi: 10.1902/jop.2008.080009. PMID: 18834256
284. Döri F, Arweiler NB, Szántó E, Agics A, Gera I, Sculean A Ten-year results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or a β -tricalcium phosphate. *J Periodontol* 2013 Jun;84(6):749-57. doi: 10.1902/jop.2012.120238. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22873657 Clinical Trial.
285. Pietruska M, Pietruski J, Nagy K, Brex M, Arweiler NB, Sculean A. Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative alone or combined with a biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1191-7. doi: 10.1007/s00784-011-0611-2. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21881869
286. Troiano G, Laino L, Zhurakivska K, Cicciù M, Lo Muzio L, Lo Russo L Addition of enamel matrix derivatives to bone substitutes for the treatment of intrabony defects: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Periodontol.* 2017 Jul;44(7):729-738. doi: 10.1111/jcpe.12742. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28477366

