УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Катедра по имплантологија

д-р Анета Терзиевска

ЕВАЛУАЦИЈА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ВТОРАТА ГЕНЕРАЦИЈА ТРОМБОЦИТНО ЗБОГАТЕН ФИБРИН-PRF ПРИ МЕКОТКИВНИТЕ АУГМЕНТАТИВНИ ХИРУРШКИ ПРОЦЕДУРИ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: **проф. д-р Даниела Велеска Стевковска**

Скопје, 2026

Докторанд:
д-р Анета Снежана Терзиевска

Тема:

ЕВАЛУАЦИЈА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ВТОРАТА ГЕНЕРАЦИЈА ТРОМБОЦИТНО ЗБОГАТЕН ФИБРИН-PRF ПРИ МЕКОТКИВНИТЕ АУГМЕНТАТИВНИ ХИРУРШКИ ПРОЦЕДУРИ

Ментор:
проф. д-р Даниела Велеска Стевковска,
Стоматолошки факултет-Скопје

Комисија за одбрана:
проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ (претседател)
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

проф. д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,
Установа од која доаѓа

Научна област:
ОРАЛНА ХИРУРГИЈА И ИМПЛАНТОЛОГИЈА

Датум на одбрана:
_____

Анета Снежана Терзиевска

ЕВАЛУАЦИЈА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ВТОРАТА ГЕНЕРАЦИЈА ТРОМБОЦИТНО ЗБОГАТЕН ФИБРИН-PRF ПРИ МЕКОТКИВНИТЕ АУГМЕНТАТИВНИ ХИРУРШКИ ПРОЦЕДУРИ

Апстракт

Вовед

Мукогингивалниот хируршки модалитет SCTG+CAF (субепителијалниот сврзно-ткивен графт-SCTG + коронарно позициониранот флап-CAF) во третманот на Miller I и II гингивални рецесии, се смета за "златен стандард", односно техника за предвидливо и комплетно коренско препокривање на гингивалните дефекти, со долгорочна клиничка стабилност на добиените резултати. Панданот на овој вид техника е релативно младиот PRF+CAF оперативен модус, кој во поново време има голем број поддржувачи, пред сè, заради биолошките карактеристики кои ги поседува овој автологен тромбоцитен концентрат-PRF (ангиогенеза, митогенеза, остеопромоција, имуномодулација и заробувањето стем клетки).

Цел

Научната цел на овој труд е евалуација и компарација на клиничката ефикасност на CAF+PRF комбинираната техника во однос на SCTG-CAF техниката, во третманот на локализираните поединечни гингивални рецесии Miller I и II на 60 пациенти, преку компарацијата на вредностите на периодонталните клинички параметри мерени 1 ден предоперативно, 1 и 6 месеци постоперативно, како и на параклиничките хистоморфометриски и имунохистохемиски параметри, кои ги добиваме од земениот биоптичен материјал 1.5 месец постоперативно.

Материјал и метод

Оваа кохортна проспективна студија се изврши на Клиниката ЈЗУ-УСКЦ "Св. Пантелејмон"- Скопје во соработка со Институтот за патолошка анатомија-Скопје, во која 60 пациенти беа применети на Одделот за орална хирургија и имплантологија во период од 6 години, за хируршки третман на локализирани поединечни гигивални рецесии Miller I и II. Половина од нив беа третирани со CAF+PRF модалитетот, додека пак другата половина со CAF+SCTG оперативниот модус. Еден ден предоперативно на сите 60 пациенти им беа изведени мерења на клиничките периодонтални параметри: вертикална димензија на гингивална рецесија (RD/VGR), длабина на пародонтален џеб (PPD/PD), клиничка загуба на атачмент/припој, (CAL), ширина на кератинизирана гингива (KAW/KTW/KMW), дебелина на гингива (GT), сите мерени во mm, трансформирање на биотипот/фенотипот на гингивата (тенок, нормален и дебел), како и постоперативна транзиција/премин на Miller класите, класифицирана како постоперативна ре-класификација. По изведувањето на мукогингивалната хируршка процедура CAF + PRF терапевтскиот модалитет кај 30 пациенти и CAF + CTG кај останатите 30 пациенти, еден и шест месеци постоперативно кај сите пациенти беа повторно мерени истите периодонтални параметри и компарацијата беше изведена помеѓу и внатре во групите во три временски периоди: I мерно време (од 0 до 1 месец постоперативно), II мерно време (од 1 до 6 месеци постоперативно) и III мерно време (од 0 до 6 месеци постоперативно). Хистоморфометриските анализи (број на новосоздадени крвни садови и должина на епителни пролиферации-rete peg lengths), како и имунохистохемиските (VEGF, CD31, CD34) беа добиени со микро панч биопсија 1.5 месеци постоперативно. Резултатите добиени од овие испитувања беа споредени интра и меѓу/интергрупно во тест PRF и контролната SCTG група во истото мерно време.

Резултати

Сигнификантно опаѓање на вредноста на RD/VGR за (p=0,0001) беше детектирана во интрагрупната споредба во двете групи. PPD бележеше сигнификантно намалување на својата вредност за (p=0,0001) во итрагрупната компарација во сите 3 мерени времиња, повторно за двете групи, PRF и SCTG. Анализите на CAL ни дадоа слични резултати, сигнификантно намалување на неговата вредност за (p=0,0001). Интергрупната компарација за сите три параметри немаше статистичка сигнификантност на разликата на нивните вредности, со забелешка за дискретен пад на вредностите на VGR и CAL во корист на PRF групата и тоа во второто мерно време (1 месец постоперативно) и во третото мерно време (6 месеци постоперативно). Значајно зголемување на вредноста на KTW за (p=0,0001) и на GT за (p=0,0001) при интрагрупната компарација беше нотирано за двете групи и експерименталната PRF и контролната SCTG група. Но, несигнификантна промена на вредностите на овие параметри беше забележана при меѓугрупната споредба. Повторно треба да се напомене дека дискретна статистички несигнификантна промена на вредностите на KAW и GT се добија во второто мерено време во полза на PRF групата. Додека пак во третото мерено време GT покажа незначително зголемување на вредноста во полза на SCTG за разлика од KAW кој во истото мерно време појави незначително зголемување на својата вредност асоцирано со испитуваната PRF група. Фенотипската модификација сигнификантно се подобрила во двете групи преминувајќи од потенки кон подебели биотипови на гингива за (p=0,001). Сите добиени подебели класи на биотип биле стабилни за целиот период на истражувањето. Немало регресивни транзиции кон потенок биотип во ниту една група, во ниту едно мерено време. Во интергрупната споредба не е нотирана статистички сигнификантна разлика на вредностите на овој параметар.Транзицијата на Miller класите речиси никогаш не е опишана во публикуваната литература, и можеби сега се создава поволна клима за една нова перспектива во смисла на евентуален постоперативен клинички редијагностички пристап со кој би добиле многу попластичен и експлицитен поглед на реалните клинички придобивки од мукогингивалната хирургија. Во нашата студија, во двете групи испитаници, при интраргрупната анализа имаше статистички значајно подобрување во смисла на намалување на Miller класите кон пониските и евентуално достигнување 0 класа. Во меѓугрупната компарација не постоеше значајна промена на класите. Што се однесува на параклиничките имунохистохемиски параметри, нотиравме сигнификантно присуство на асоцијација за позитивна експресија на VEGF за (p=0,00009) во полза на PRF+CAF групата (26 испитаници во PRF/ 9 во SCTG имаа + експресијаVEGF). Статистички значајна разлика беше детектирана во меѓугрупната компарација асоцирана со CD31 за (p=0,0122)- во корист на PRF групата, претставена како сигнификантен број на маркирани млади крвни садови/пупки (PRF-26,66±12,55 vs. SCTGF-17,50±5,12). Добивме слични резултати во однос на CD34 во полза на PRF, со сигнификантност за (p=0,0008) идентификувани како значаен број нови крвни садови (PRF-29,90±10,74 vs. SCTG-20,67±5,52). Параклиничките хистоморфометриски параметри, бројот на новосоздадени крвни садови беше нотиран без сигнификантност во меѓугрупната анализа, но поголем број капиларни крвни садови беше документирана во полза на PRF-групата (PRF-27,10±12,37vs.SCTG-21,13±5,63). И последниот параклинички хистоморфометриски параметар беше должината на епителните пролиферации/екстензии т.н. rete peg length каде, исто така, не беше забележана значајна разлика во интергрупната компарација, но сепак поголем број нагласено издолжени пролиферации беа присутна во контролната SCTG група.(13-SCTG v.s 9-PRF).

Заклучок

PRF како втора генерација автологни концентрати не само што е адјувант и/или замена на SCTG-“златниот стандард” во третманот на Miller I и II рецесиите, туку е и супериорна алтернатива при хируршкиот третман на овој вид плитки мукогингивални дефекти.

Клучни зборови

PRF, тромбоцитни концентрати, CAF, Miller I и II, гингивални рецесии, мукогингивална хирургија.

Aneta Snezana Terzievska

EVALUATION OF THE EFECTIVNESS OF SECOND-GENERATION PLATELET-RICH FIBRIN PRF THROUGH/THROUGHOUT/VIA SOFT-TISSUE AUGMENTATIVE SURGICAL PROCEDURES

A b s t r a c t

Introduction

The muco-gingival surgical modality SCTG + CAF (subepithelial connective tissue graft-SCTG + coronary positioned flap-CAF) in the treatment of Miller I and II gingival recessions is considered the "gold standard" technique for predictive and complete root coverage of the gingival defects, with long-term clinical stability of the results obtained. The counterpart of this type of technique is the relatively young PRF + CAF operating mode, which recently has a large number of supporters, primarily due to the biological characteristics of this autologous platelet concentrate-PRF (angiogenesis, mitogenesis, osteopromotion, immunomodulation and stem cell entrapment).

Aim

The aim of this study is to evaluate the clinical efficiency of the CAF + PRF combined technique in the treatment of localized individual gingival recessions Miller I and II, in 30 patients, by comparing the values of periodontal clinical parameters measured preoperatively at the baseline, 1 month and 6 months postoperatively, and histomorphometrical and immunohistochemical parametars obtained 1.5 months postoperatively, versus results obtained with CAF-CTG modality in within 30 other patients with same recession type, in the same time tables.

Material and method

This cohort prospective study was performed at the Clinic"St. Panteleimon"-Skopje in collaboration with the Institute for Pathological anatomy-Skopje. Sixty patients were admitted at the Oral Surgery department in period of 6 years, for surgical treatment of localized individual gingival recession Miller I and II. Half of them were treated with CAF-PRF technique while the other half were operated with CAF-CTG modality. One day preoperative, measurements of periodontal clinical parameters were performed: vertical dimension of gingival recession (RD /VGR), depth of periodontal pocket (PPD/PD) keratinized attachment loss (CAL), keratinized attachment width (KAW/KTW/KMW), gingival thickness (GT), phenotype/biotype transforming and transition between Miller classes, all measured in mm, except of gingival biotype (described as thin, normal and thick) and postoperative reclassification of Miller classes, in all 60 patients. After performing the mucogingival surgical procedures CAF + PRF therapeutic modality in 30 of them and CAF + CTG in other 30, one and six months postoperative in all of the patients, the same periodontal clinical parameters were obtained in each one of them, and the comparation was performed in 3 time tables, in the groups(intragroup comparation) and among them(inter group comparation) First assessment was between (baseline/1 day preoperative -1 month), second one between (1-6 months postoperative) and the third measurement was performed in (0-6 months) period of time. Histomorphometrical analyses (number of newly created blood vessels and the length of epithelia proliferations-rete peg length) as well as immunohistochemical (VEGF, CD31, CD34) were gained with micro gum punch biopsy at 1.5 months postoperatively. The results attained from this examines were equated in between the test PRF and control SCTG group at the same period of time.

Results

Significant decrease of RD/VGR for (p=0,0001) was detected in comparation within the groups regarding test and control one. PPD was also evidencing sizable reduce of the value for (p=0,0001) in the intragroup comparation in all three time tables. Observation for CAL gave us the same evidence, substantial reduce for (p=0,0001) was determined in assessment within the group, again in all three time tables. In between the groups for all these three parametars there was no significant dissimilarity. with remarks that in the second and third measurement time, in evaluation among the groups a subtle reduction of minor value for VGR and CAL parametar was noticed in favor of test PRF group. Important increase of KTW for (p=0,0001) and GT for (p=0,0001) was gained also in both of the groups, experimental PRF and the control one SCTG. But no meaningful change was noticed in the assessment among the groups. Again, discreet enhance of the value of KAW and GT of no major statistic importance, was obtained in the second measurement time in favour of PRF through the valuation among the groups. As for the third measurement time, GT gaind insignificant icreased values pro SCTG as for KAW the situation was opposite, the improvement was on behalf of PRF. The phenotype modification was considerably improved in both of the groups from thinner to thicker for (p=0,001). All the patients that achived thicker biotype remained stable diring the follow-up. There was no regressive alterations in any given time. No noticiable major change of the value for this parameter was detected in between the group comparation.Transition among the Miller classes is almost never described as such in published studies but it opens a new prospective of eventual postoperative clinical re-diagnostic protocol for more palpable end explicit view of the ultimate result gain. In our study, in both of the groups there was improvement of significance in the terms of downgrade from lower to 0 Miller classes in assessments within the groups. In between groups categorization, there was no meaningfull difference detectable. As for paraclinical immunohistochemical parametars, we detected significant presence associacion for positive expression of VEGF for (p=0,00009) in favour of PRF+CAF group.(26 in PRF/9 in SCTG had +expression of VEGF). Major difference was detected among the group comparation in relation of CD31 for (p=0,0122)-supportive of PRF group, expressed as significant number of marked sprouts of blood vessels (PRF-26,66±12,55 vs.SCTGF-17,50±5,12). We gained similar results regarding CD34 in favour of PRF, with statistical significance for (p=0,0008) identified as a considerable amount of new blood vessels (PRF- 29,90±10,74 vs. SCTG-20,67±5,52). Paraclinical histomorphometrical parameter; the number of newly blood vessels was noticed with no statistical significance in between the group evaluation, but the larger amount of capillary vessels (PRF-27,10±12,37 vs.SCTG- 21,13±5,63)was reported being in favor of PRF group.The last paraclinical again histomorphometrical parameter was the length of epithelia proliferactions where also there was no important difference in between the group analisys but the greater number of highly pronounced proliferacions was present at control SCTG group.(13 v.s 9).

Conclusion

Therefore, PRF as a second generation of autologous concentrate is not only an adjuvant and/or replacement of the SCTG- "gold standard" in the treatment of Miller I and II, but is also a superior alternative in the surgical treatment of this type of superficial mucogingival defects.

Keywords:

PRF, platelet concentrates, CAF, Miller I and II, gingival recessions, mucogingival surgery.

Изјавувам дека докторскиот труд е оригинален труд кој го изработив самостојно, дека уредно ја цитирам користената литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување друга титула.

Анета Терзиевска,



Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Анета Терзиевска,



СОДРЖИНА

1. ВОВЕД 12
2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ..... 30
3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ 42
4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА 43
5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ 62
6. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ.....131
7. ЗАКЛУЧОК 166
8. СПИСОК НА КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА И ДРУГИ ИЗВОРИ.....167
9. ПРИЛОЗИ 185
10. АВТОРЕЗИМЕ.....204
11. AUTORESUME……248

СПИСОК НА СКРАТЕНИЦИ

APCs (Autologous platelet concentrates) – автологни тромбоцитни концентрати
P-PRP (Pure platelet rich plasma)- чиста плазма богата со тромбоцити
L-PRP (Leukocyte platelet rich plasma) – леукоцитна плазма богата со тромбоцити
P-PRF (Pure platelet-rich fibrin) – чист фибрин богат со тромбоцити
L-PRF (Leukocyte platelet-rich fibrin) – леукоцитен фибрин богат со тромбоцити
PRP (Protein rich plasma) - I генерација тромбоцитно збогатена плазма
PPP (platelet poor plasma/serum layer) – плазма сиромашна со тромбоцити
RBCs (red corpuscular base) – дел богат со еритроцити
PRF-Buffy coat-(fibrin clot layer) - жолтеникаво фибринско тело богато со тромбоцити
PRGF (plasma rich growth factor)- плазма богата со фактори за раст
PRF (platelet rich fibrin) –II генерација тромбоцитно збогатен фибрин
GFs (growth factor) – фактори на раст
CGFs (concentrated growth factors) – концентрати на фактори на раст
L-PRF (leukocytes platelet rich fibrin – леукоцитно и тромбоцитно збогатен фибрин
PLCs (periodontal ligamental cells) – периодонтални лигаментарни клетки
A-PRF (advanced platelet rich fibrin) – напреден тромбоцитно збогатен фибрин
LSCC (Low speed centrifugation concept) -протокол на намалена брзина на центрифугирање
BMPs (Bone morphogenetic proteins) – коскени морфогенетски протеини
I-PRF (Liquid injectable platelet rich fibrin) – течен инјектибилен тромбоцитно збогатен фибрин
RCF (relative centrifuge force) – релативна центрифугална сила
GBR (Guided bone regeneration) – водена коскена регенерација
GTR (Guided tissue regeneration) – водена ткивна регенерација
IBD (intrabony defects) – коскени дефекти
MNCs (mononuclear cells) – мононуклеарни клетки
PDGF-BB (platelet derived growth factor -BB)
TGF-β1 (transforming growth factor-beta1) – трансформирачки фактор на раст – бета 1
VEGF (vascular endothelial growth factor) – васкуларен ендотелијален фактор на раст
IGF-1 (insulin like growth factor) – инсулин сроден фактор на раст
b-FGF (basic-fibroblast growth factor) – основен фибробластен фактор на раст
EGF (endothelial growth factor) – ендотелијален фактор на раст
IL-1β (interleukin 1 beta) – интерлеукин 1 бета
IL-4 (interleukin 4) – интерлеукин 4
IL-6 (interleukin 6) – интерлеукин 6
MMPs (matrix metalloproteinase) – матрикс металопротеинази
TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases) – ткивни инхибитори на матрикс мелопротеинази
SRP (Scalling and Root Planing) – чистење и обработка на коренестата површина

CAF (coronally advanced, displaced/positioned flap) – коронарно поместен, позициониран флап
ADM (acellular dermal matrix) -аллографт, ацелуларен дермален матрикс
EMD (enamel matrix derivate) - биолошки дериват од ксеногено потекло
3D collagen matrix – тродимензионален колаген матрикс
SCTG (subepithelial connective tissue graft) – субепителијален сврзноткивен графт
FGG (free gingival graft) - слободен гингивален графт
GUGs (gingival unit grafts) – модифицирани гингивални графтови
e-MCTG (extended mesh connective tissue graft) – проширен мрежест графт од сврзно ткиво
MARD (multiple adjacent recession type) – мултипни соседни рецесии
CTG (connective tissue graft) – сврзно-ткивен графт
GR (gingival recession) – гингивална рецесија
GD (gingival depth) – гингивална длабочина
VGR (vertical gingival recession) – вертиклана гингивална рецесија
VISTA (vestibular incision subperiosteal tunnel access technique) – тунел техника со вестибуларна субпериостална инцизија
PPD (probing pocket depth) - длабочина на пародонтален џеб
PD (pocket depth)- пародонтален џеб
CAL (clinical attachment loss) - клиничка загуба на атачмент / припој
CAL (clinical attachment level) – клиничко ниво на атачмент / припој
KAW (keratinized attachment width) – ширина на кератинизиран припој
KMW (keratinized mucosa width) – ширина на кератинизирана мукоза
HKT (height of keratinized gingiva) – висина на кератинизирана гингива
KT (keratinized tissue) – кератинизирана гингива
VSTT (vestibular soft tissue thickness) – дебелина на ткиво од вестибуларен аспект
MTh (mucosa thickness) – дебелина на мукоза
KTT (keratinized tissue thickness) -дебелина на кератинизирана гингива
TKT (thickness of keratinized tissue) - дебелина на кератинизирана гингива
WKG (width of keratinized gingiva) – ширина на кератинизирана гингива
GT (gingival thickness) – дебелина на гингива
GTh (gingival thickness) – дебелина на гингива
VAS (visual analog scale) – визуелна аналогна скала
TRAN technique (transparency of the periodontal probe) – транспарентност на пародонталната сонда
TGP (transgingival probing/bone sounding) – трансгингивално мерење на дебелина на гингива
HIF (Hypoxia Inducible Factor) – хипоксично индуцирачки фактор
ECM (extracellular matrix) – екстрацелуларен матрикс
ECs (endothelial cells) – ендотелијални клетки
EPC (vascular endothelial progenitor cells) – васкуларни ендотелијални прогениторни клетки
CD31 (cluster of differentiation 31) – имунохистихемиски маркер (гликопротеин)

PECAM– 1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule –1) – молекуларен маркер за адхезија на тромбоцити и ендотелијални клетки
HSC (hematopoietic stem cell) – хематопоетски стем клетки
CEJ (cementoenamel junction) – цементно-емајлова граница
PhMT (Phenotype modification therapies) – терапија за модификација на фенотип
CRC (complete root coverage) – комплетно коренско препокривање
%RC (percent of root coverage) – процент на коренско препокривање
RecRed (recession reduction) – редукција на рецесија
mRC (mean root coverage) – просечно/средно коренеко препокривање

1. ВОВЕД

Рецесијата подразбира апикална дислокација на маргиналната гингива кон цементно-емајловата граница – CEJ [1-3], асоцирана со последователна експозиција на на коренските површини, коренски кариес, хиперсензитивност, [4,5] плак акумулација [6] и естетска компромитација [7], како и последователна загуба на периодонталниот атачмент и евентуално загуба на забот [8]. Рецесијата за прв пат е дефинирана од Gorman во 1967 год., [9] и таа може да биде локализирана / унилокуларна / поединечна и генерализирана / мултилокуларна / мултипна [10]. Како мултифакториелна промена, таа е резултат од комплексна етиологија: трауматска оклузија, дефицитарна или неправилна орална хигиена (грубо четкање на забите), постари протетски конструкции или дентални полнења (неадекватно рабно затворање) како и ниско инсериран горен или долен лабијален френулум или плиток вестибулум предизвикан од мускулните припои – силна мускулна влеча [11,12]. Малоклузиите и малпонираните заби, како ортодонтски аномалии, исто така и постпериодот на ортодонтски фиксни помагала [13], се состојби на анатомски предизвик на мукогингивалниот комплекс како дел од пародонталниот комплекс и тие комбинирани со тенкиот биотип на гингива се едни од етиолошките причинители на рецесија [14,15]. Состојби асоцирани со патолошката миграција на маргиналната гингива се и периодонталните заболувања и нивните секвели [16]. Оралната мукоза е високо резистентна на широкиот спектар различни стимулуси/дразби, и како таква, се карактеризира со голем регенеративен капацитет [17]. Оттука, инфламацијата на маргиналната гингива околу забите со рецесија, причинета од акумулација на мекиот дентален плак на експонираната коренеста површина, како и траумата поради неправилното четкање, води до оштетување на бариерната функција на оралната мукоза [18], а на клеточно ниво доведува до раст и анастомози на епителните екстензии во субмукозата што понатаму доведува до мекоткивна и коскена ресорпција и на крај појава на гингивална рецесија [16].

Проценка на пародонталниот статус и етиопатогенезата кои доведуваат до промени на пародонталниот комплекс во целина, се изразуваат преку пародонтални индекси кои се публицирани од Löe во 1967 година [19] и кои сè уште се применуваат во клиничката пракса и научно-истражувачката работа. Најчесто користена класификација на гингивалните дефекти е по Miller од 1985 год., [20]. Иако во последниве децении, Милеровата класификација е можеби најшироко прифатена, сепак група автори сугерираат на нејзината непрецизност во однос на:

- тешкотии при диференцијација помеѓу класите I и II,
- недостаток од прецизни водичи при евалуацијата на количината на загубеното меко и тврдо ткиво во интерпроксималната регија кај класите III и IV,
- непрецизирање на енормното влијание врз малпонираноста на забите и ортодонтските аномалии на забалото, воопшто,

- прогностичките аспекти во однос на перспективното комплетно коренско препокривање и намалувањето или евентуалната загуба на рецесијата [21].

Од овие причини, Cairo и сор.. [22] во 2011 год., предложуваат нова класификација на гингивалните рецесии, водена од нивото / количината на клиничката загуба на атачмент / припој (CAL - Clinical attachment loss), чие присуство или отсуство има прогностичка проминиенција во третманот на гингивалните рецесии.

Од исклучително значење е сознанието за двонасочната спрега во причинско-последичната релација помеѓу биотипот и рецесијата, односно фактот дека тенкиот биотип е потенцијален причинител на рецесијата и еден од кардиналните прогностички фактори во успехот на нејзиниот хируршки третман [23-25]. Извештајот од "Best Evidence Consensus" (BEC) на Светската работилница за класификација на периодонталните и периимплантните заболувања и состојби од 2016 година го предложила историскиот термин "периодонтален фенотип" алудирајќи на комбинацијата од гингивалниот фенотип и морфотипот на букалната коска [26] или поточно кажано сублимат од GT, KAW и коскените структури под мекото ткиво [27]. Оттука произлегува заклучокот дека гингивалниот биотип е детерминиран од два други параметри, поточно од GT и KAW, што од друга страна пак говори за индиректното влијание на KAW и GT во оваа двонасочна спрега од етиологијата и прогнозата на гингивалните дефекти. Анатомските особености на биотипот ни дозволуваат да го класифицираме во 3 групи: тенок и брановиден, дебел и рамен, и дебел и брановиден [28]. Гингивалниот фенотип / биотип се однесува на тродимензионалниот гингивален волумен кој ја покрива букалната коска и може да биде афектиран од амбиенталните услови и модифициран со клинички оперативни интервенции [23]. Во таа насока е и еден од прерогативите на BEC, а тоа е акцентирањето на терапијата за модификација на фенотипот (PhMT-Phenotype modification therapies), односно вариетет од хируршки техники кои вклучуваат цел еден спектар од графтови и флапови [29,30]. Оваа терапија е широко прифатена и се користи за успешно модифицирање од тенок во дебел фенотип на гингива [31,32]. Гингивална дебелина ≥ 2 mm се смета за дебел ткивен биотип, а < 1.5 mm се смета за тенок ткивен биотип [33]. Тенкиот биотип неповолно го афектира исходот од мукогингивалните третмани поради намалената крвоснабденост, помалата количина сврзно ткиво, за разлика од дебелиот биотип кој има густа и пофиброзно меко ткиво со голема количина прикрепена мастикаторна мукоза - отпорност на траума, инфламација и ресорпција на цврстото ткиво [34]. Но, сепак, повеќето автори се сложуваат дека кај тенкиот биотип на гингива, периодонталните хируршки процедури го подобруваат квалитетот/дебелината на ткивото што резултира со поповолен исход [35]. Докажано е дека приближно 78% од хируршки нетретираните рецесии, негативно влијаат врз долгорочната прогноза на афектираниот заб и покрај добрата мотивација на пациентот [36,37]. Оттука се појавила нужноста за изнаоѓање и усовршување на оперативните модуси за хируршка корекција на гингивалните дефекти. Прв пат опишана хируршка метода за третман на гингивалните рецесии, е публицирана од Rosental во далечната 1922 год., [38]. На Катедрата за пародонтологија, Филаделфија [39] од 1956 год., познат е концептот на мукогингивалната хирургија како дел од современата пародонтална хирургија, кој покрај тоа што се занимава со коригирање или

елиминирање на анатомските, трауматолошките или патолошките промени на гингивата, орална слузница и алвеоларната коска [1], централно поле на интерес се интервенциите на плиткиот вестибулим и тенката прикрепена гингива [34]. Принципите на современата естетска мукогингивална хирургија со користење автологни графтови (SCTG или PRF) се базираат врз целосно и предвидливо препокривање на експонираните коренски површини [3,40], воспоставување хомеостаза на мукогингивалниот комплекс, регенерација на изгубениот атачмент вклучувајќи формирање нов цемент преку инсерција на сврзно ткивни влакна, како и регенерација на алвеоларната коска [41]. Примарна клиничка цел на микрохируршката процедура е постигнување комплетно коренско препокривање (CRC) [42], што е дефинирано како дискретно коронарно поставување на маргиналната гингива во однос на емајлово-цементната граница (CEJ), но без резидуален пародонтален џеб, ниту пак детектибилна инфламација [43]. Различни фактори влијаат врз успехот на CRC и на % RC [44] кои се пресметуваат според формулата:

$$\text{RC (\%)} = \left(\frac{\text{Преоперативна VGR} - \text{Постоперативна VGR}}{\text{Преоперативна VGR}}\right) \text{x } 100$$

и истите се групираат во:

1. Локални анатомски услови:
- ширина на рецесија - пошироките рецесии се обратнопропорционални со успехот на коренското препокривање за разлика од потесните рецесии, кои се поблагодарни за третман [45],
- длабочина на рецесија - ставовите на авторите се поделени и контроверзни, едни сметаат дека големината на вертикалната димензија на рецесијата е правопропорционална со степенот на коренската препокриеност [46], додека пак друга група автори сметаат дека таа корелација е обратнопропорционална [47-49],
- проминентноста / конвекситетот на корените во забниот лак се обратно пропорционални со успехот на хируршките процедури [50]
- димензија на соседни папили, од есенцијално значење - висина од 5 mm и повеќе =100% RC [51], додека пак ширина на папила е во правопропорционална корелација со RC,
- малпонираност на заби,
- дебелина на гингива (GT) - есенцијален фактор за успехот на коренското препокривање, иницијална дебелина > од 1.2 mm = 100% RC. Hwang и сор., [24], а според Baldie и сор., [52] GT > 0.8 mm е доволна за успех,
- кератинизирана гингива (KAW), присуството на резидуална кератинизирана гингива е правопропорционално со стабилноста и долготрајноста на CRC [15].

2. Пациент асоцирани фактори (лоши навики, слаба орална хигиена).
3. Терапевт асоцирани фактори (хируршки вештини, проценка, избор на случај).

Целта на периодонталната пластична хирургија е да развие минимум инвазивна оперативна техника која ќе ја фаворизира и стимулира брзата регенерација, ќе предизвика минимален постоперативен дискомфорт, а ќе овозможи максимална естетска и функционална сатисфакција на пациентот [53]. Овој микрохируршки пристап е предуслов за минимум хируршка траума и консеквентно, минорно оштетување на клетките што резултира со мала или никаква инфламација и редуцирана болка [54]. Различните варијации / модалитети на периодонталната пластична хирургија имаат просечен успех од 70 до 80% за mRC (предвидливо коренско препокривање). Познат е фактот дека главниот предуслов за да се постигне задоволителен исход од хируршките процедури за коренско препокривање се: адекватното крвоснабдување на флапот/графтот кое се обезбедува од интерпроксималните меки ткива [22] и типот на рецесијата [55]. Сите автори во своите трудови се сложуваат дека васкуларизацијата е клуч за успехот на мукогингивалната периодонтална хирургија. Начините за стимулирање на крвоснабдувањето на реципиент местото, флапот, графтот, може да се различни (split-full-split флап, деепителизација на папили, широка база на флап, тромбоцитни биоактиватори, стимулирање неоангиогенеза...итн.), целта е секогаш иста, добра васкуларизација обезбедува сигурна регенерација. Мукогингивалната микрохирургија користи цел еден спектар од различни вариетети на графтови: автографтови- SCTG, FGG, GUGs (gingival unit grafts) - модификација на FGG [56,57], PRP, PRF, CGFs понатаму ксено 3D collagen matrix или алографтови ADM- acellular dermal matrix [58], биолошки дериват од ксеногено потекло EMD - enamel matrix derivate [59] итн., како и диверзитет во изборот на флапови со своите патогномични дизајни и нивни модификации (CAF, модифициран CAF, VISTA, lateral VISTA approach, латерален ротирачки, итн.). Изборот на една од повеќето достапни оперативни техники за третман на гингивалните рецесии зависи од повеќе фактори:

а) длабочина на вестибулумот (фундус / форникс), мускулната влечa и присуството/отсуството и инсерцијата на френулумот,
б) присуството/отсуството/квантитет и квалитетот на кератинизираната гингива,
в) ширината и висината на интерденталното меко ткиво – папила,
г) фактори асоцирани со рецесијата (вертикална и хоризонтална димензија, број на соседни гингивални дефекти- поединечни и мултипни),
д) задоволување на естетските барања на пациентот и прагот на толеранција на дискомфорт и коморбидитетот- како фактори асоцирани со пациентот,
ѓ) изборот на најподобен хируршки пристап во зависност од целокупната клиничка слика – терапевт асоцирани фактори [60].

Најчесто користени автографтови се FGG (слободен гингивален графт) и SCTG (субепителиелен сврзноткивен графт) опишан од Langer и Langer во 1985 год., како досега признат златен стандард во третманот на оваа проблематика, додека пак најапсолвирана и најфреквентно користена хируршка техника кај нас и во светот е CAF (coronally advanced / displaced / positioned flap). CAF како најпопуларен [61] и наједноставен “pedicle” флап, речиси е секогаш добро прифатен од пациентите [62] и

тој сам по себе обезбедува одлична коренска препокриеност во третманот на Miller I и II рецесиите, но новите податоци укажуваат на негова нестабилност на долгорочен план (89% CRC / 1 мес. post opp v.s. 58.8% CRC / 6 мес. post opp.) [58]. Првите податоци во литературата за FGG потекнуваат од Nabers и сор., во 1966 год. [63]. Со негово деепителизирање се добива SCTG/CTG кој оригинално бил опишан од Edel и сор., [161,64] во 1974 година и се базира врз фактот дека CTG во себе носи генетска информација за кератинизирање на епителот над него. SCTG во комбинација со CAF доведува до зголемување на дебелината, квантумот и квалитетот на кератинизираната гингива-Tavelli и сор., [65] и на тој начин директно влијае врз долгорочната стабилност на коренското препокривање [66,67] UW. Jung и сор., [68] многу детално го објаснуваат харвестирањето на графт од палатиналната регија, кој може да биде во полна дебелина со епидермис, сврзно ткиво и периост (FGG) или како SCTG со отсуство на епител и периост, земен од палатиналната страна или од tuberositas maxillae. Според J-B. Park [69], поприфатлива техника за пациентите е земањето автологен ткивен графт од tuberositas maxillae отколку од pallatum durum, заради помалата можност за компликации (повреда на a. palatina major / anterior), како и заради минималниот коморбидитет – болка, споредбено со харвестирањето од палатумот. Оваа интервенција и нејзиниот рационален избор, исто така, се оправдува со тоа што оперативното поле е мало, заздравувањето од донор страната оди полесно и побрзо, графтот содржи помалку масно и гландуларно ткиво, но многу повеќе колаген од тој земен од палатиналната страна [68,70]. Техниката на земањето на SCTG е временски подолготрајна, го зголемува ризикот на морбидитет бидејќи инволвира и второ оперативно поле (донор место), а со тоа се потенцира дискомфортот на пациентот во вид на постхируршка болка и можност за крвавење, дехисценција или некроза на флапот и болка [71]. Лимитирање во однос на квантитетот и квалитетот на донор ткивото, исто така, е еден од недостатоците на CTG, кои пак доведуваат до тешкотии при третманот на мултипните рецесии [3]. Поради оваа причина, на пазарот постојат неавтологни заменски средства за CTG од типот на ксенографти, од кои најчесто користен е двослојниот 3Д колаген матриксот, кој во себе содржи тип 1 и тип 3 колаген и кој заради своите биомеханички особености овозможува имедијантна стабилизација на крвниот коагулум и рано враснување на мекоткивните клетки преку индицирање материјал-ткивна реакција [72,73]. Користењето 3D колаген мембраната, која претставува ксенографт од свинско потекло, ги елиминира коморбидитетите од постоењето донор место. Хистолошките анализи по осум недели покажуваат комплетна замена на мембраната со сопствено сврзно ткиво. Резултатите од истражувањето на Mencheva Z и сор., [74] потврдуваат дека освен како замена за субмукозен конјуктивален графт, оваа мембрана е одлична алтернатива и за слободниот гингивален графт при добивање кератинизирана гингива, со оглед на тоа што по 6 месеци покажува побрзо созревање и замена со колагено и еластично ткиво во споредба со автографтот.

Идеалната дебелината на сврзно - ткивниот графт - SCTG, се движи од 1,0 до 1,5 mm што според голем број автори е клучен фактор за успех на хируршката интервенција, односно поголема дебелина би значело зголемена реваскуларизација и негово

преживување по поставувањето на аваскуларната денудирана површина на коренот [75-77]. Хистолошката структура на CTG е таа која дозволува негова доминантност, пред сè, поради два аспекти на неговото влијание, а тоа се: експанзија на зона на кератинизирана гингива и зголемување на целокупниот волумен/дебелина на мекото ткиво - GTR [78]. Современиот "златен стандард" или техниката на избор е употребата на CAF+SCTG со предвидливост за коренско препокривање од 73 до 96% и стабилност на графтот до 20 год. [79]. Според мета анализата на Chambrone L. И сор., од 2010 год. [80] тие резултати се пониски и се движат во рангот на 34-86.67%, додека пак, процентот на предвидливо коренско препокривање при употреба на CAF+PRF изнесува 75-91% [81]. Во последните години, овој модалитет е метода на избор демонстрирајќи супериорен клинички исход [82]. Повеќе анимални студии и прикази на случаи, ја испитувале хистолошката врска помеѓу површината на коренот и графтуваното ткиво укажувајќи на фактот дека и SCTG и PRF се асоцирани со периодонталната регенерација [83,84]. Заздравувањето предоминантно настанува со создавање долги епителни припојни влакна, или со сврзно-ткивна адхезивна врска, помеѓу експонираната коренеста површина и графтот [7]. Ова е вистинската причина зошто е важно да се иницираат овие регенеративни процеси бидејќи, во спротивно, импликациите ќе бидат за краток период клинички видливи во облик на релапс на првобитната состојба [85]. Оттука, улогата на мекоткивните графтови е осигурување на стабилноста на новодобиениот прикрепен епител кој од своја страна ќе обезбеди долготрајна клиничка одржливост на добиените резултати. И покрај предвидливиот клинички исход со употребата на CAF+SCTG за добивање комплетно коренско препокривање, механизмот на периодонтално заздравување останува контроверза, заради недостатокот од хумани хистолошки докази. Бројни автори како Zuhr и Hurzeler [86,87], говорат за исклучителната важност на хистолошката структура на графтот (правилната локализација на местото донор). Приказ на случај презентиран од Zucchelli и сор., [88] го демонстрира хистолошкото мекоткивно зараснување, по употребата на SCTG+CAF техниката, и се карактеризира со создавањето густа, влакнеста формација што ја промовира стабилноста на крвниот коагулум и дебелината на мекото ткиво. Овој феномен би можел да биде причина за сигнификантните исходи во поглед на комплетното коренско препокривање, добивката на кератинизирана гингива како негов најголем адут, зголемување на дебелината на гингивата, а со тоа и промена на самиот биотип, како и воспоставување на пародонтален реатачмент, но и најважно, долгорочната стабилност на графтот. Сепак, поновите мета анализи предупредуваат на преголемо потпирање на хируршкиот менаџмент на гингивалните дефекти врз цитирани податоци недоволни во поглед на долготрајноста на клиничкото следење и прогностичките аспекти на успехот на CRC [89].

SCTG (субепителијален сврзноткивен графт) и PRF (тромбоцитно збогатен фибрин) се карактеризираат со заеднички автологен бекграунд, претставуваат различни тераписки концепти и стратегии, но анализираните студии сугерираат на сличен клинички резултат. Недостатоците својствени за сврзно-ткивните графтови отворија поле и потреба за истражувања алтернативни пристапи за третман на гингивалните дефекти [90]. Во таа насока, голем број автори последниве две декади, ги започнаа своите обемни

анализи во областа на биомеханиката на тромбоцитните концентрати, нивната сукцесивна еволуција и класификација преку нивната клиничка апликативна примена, исход и прогноза врз база на добиените резултати од опсежните клинички и параклинички иследувања. Развојот на тромбоцитните концентрати (биолошките агенси), го наоѓаат своето потекло во концептот на фибринските адхезиви [91]. Нивната појава го револуционирала поимувањето на ткивната репарација и регенерација [92] и се создава паралелно со глобалните трендови кон поголемо разбирање на процесите на клеточно и понатаму на молекуларно ниво, со почит кон ткивната биологија, како предуслов за иницирање поинтензивни регенеративни процеси [93]. Ткивното зараснување (wound healing) е централна основа на регенеративната хируршка наука. Во тој контекст, круцијално значење има периодонталното заздравување кој претставува сложен биолошки процес и се состои од мултипни конкурентни клеточни перформанси, кои водат кон ткивна регенерација и репарација [94,95]. Станува збор за еден комплексен однос, помеѓу различни видови клетки (фибробласти, епителни клетки, остеобласти) и сигнални молекули, кои се ослободуваат од Tr, во вид на цитокини и фактори за раст-GF [96].

Сите тромбоцитни концентрати се делат на 4 категории/класи (според содржината на леукоцити и фибрин): P-PRP (Pure platelet rich plasma); L-PRP (Leukocyte platelet rich plasma); P-PRF (Pure platelet-rich fibrin) и L-PRF (Leukocyte platelet-rich fibrin) [97,98]. Овие 4 класи од своја страна се делат на 3 генерации тромбоцитни концентрати [99]:

а. Генерација –PRP (Whitman, 1997/ Marx и сор., 1998);
б. Генерација –PRGF (Anitua и сор.1999) и PRF (Choukroun и сор. 2001);
в. Генерација -CGF (Sacco и сор. 2006) и iPRF (Miron и сор.).

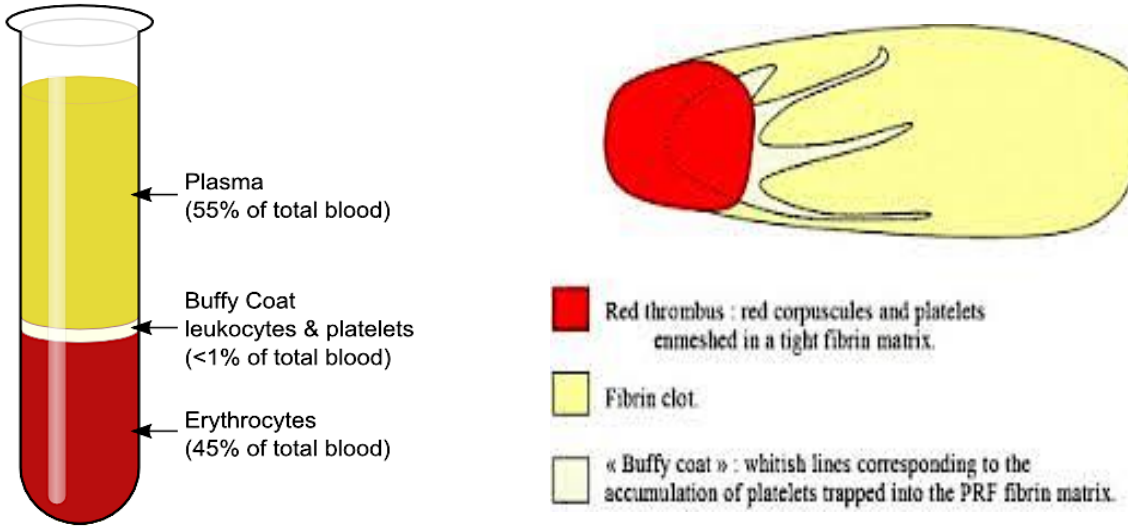
PRP - Platelet rich plasma, I-генерација на тромбоцитно збогатена плазма се состои од 95% тромбоцити. Процесот на добивање PRP е сложен и долготраен и се одвива во две фази. Првото центрифугирање на 450 ml крв во стерилна епрувета која содржи цитрат како антикоагулант, се врши на 5600 rpm. Се добиваат два слоја, горен PPP (platelet poor plasma) - ацелуларен слој и долен слој RBCs-red corpuscular base + Buffy coat-слој. Се аспирираат PPP и buffy coat и со второто центрифугирање на 2400 rpm, се сепарираат во два слоја, најдолу се наоѓа PRP и над него PPP. Кога ќе треба да се аплицира/инјектира PRP во операционото подрачје, со шпиц се аспирира 7 ml од PRP, 2 ml воздух и 1 ml од растворот (thrombin+CaCl2). За 5-30 сек. се добива нерастворлив гел кој содржи цитокини и фактори за раст, но во многу помала концентрација отколку другите генерации на APCs – автологни тромбоцитни концентрати [100]. Полимеризацијата која тука настанува е нефизиолошка, нагла и како што се заробуваат активираните тромбоцити во фибринскиот матрикс, цитокините и факторите за раст остануваат надвор од мрежата, во колоидалната суспензија и оттука потекнува нивното нагло и брзо ослободување, најмногу во текот на првиот час. Неговите главни недостатоци се: потребата од тромбин, кој може да предизвика имунолошки одговор на организмот, коагулопатии (антитела на фактор V и XI), како и крвно преносливи инфективни заболувања - bovine spongioform encephalopathy), потребата од

антикоагулант ($CaCl_2$), неговата желатинозната состојба (platelet gel), помалата концентрација на фактори за раст отколку во PRF и CGF, и брзото ослободување големи количини на факторите за раст (за 48 часа), резултираат со создавање помалку отпорен фибрински чеп [101].

PRGF е претставник на втората генерација ATCs. Препарација се врши во две одвоени фази и некогаш трае до 1h [102]. Автологна крв со антикоагулант се центрифугира на 460 g/8min и се добива колекција на PRGF на долниот дел од епруветата. PRGF се отстранува од дното и на 0.05 ml PRGF се додава $CaCl_2$. За 10 мин. настанува коагулација којашто е претставена со некомплетна активација на Tr и ниски нивоа на фактори на раст [91]. Заради начинот на неговата подготовка, овој концентрат не е 100% автологен и поради тоа носи со себе голем број лимитирачки фактори за неговата употреба.

PRF - (Platelet rich fibrin-тромбоцитно збогатен фибрин) претставува втора генерација автологни тромбоцитни концентрати (APCs) вткаени во фибрински матрикс. Основоположник на II генерација ATCs- PRF е проф. Choukroun (2001), а прв пат се опишани од Dohan и сор. [103]. Општоприфатениот протоколот на dr. Choukroun е: 10 ml IV крв, која се центрифугира на 2700 rpm (400g force)/12 min во стаклени или со стакло обложени епруветиbез антикоагуланс или говедски тромбин, што е причина за имедијантен почеток на коагулацијата. Со почетокот на центрифугирањето симултано започнуваат два процеса, коагулација и сепарација на крвните елементи под дејство на центрифугалната сила. Покрај неа во тој процес делуваат и спротивните сили, силата на триење и пловната сила, но поради доминантноста на Cf-сила која делува спротивно од центарот, крвните елементи се насочуваат надолу, во дното на епруветата. RBCs како потешки се наоѓаат најдолу на дното, а пак Le/WBCs, Tr/PLTs, плазмата и факторите за коагулација се наоѓаат над нив, накај врвот на епруветата. На овој начин црвените крвни клетки се исклучени од коагулацијата и чепот кој се формира во нивно отсуство всушност е PRF-коагулум, кој е богат со Tr и фибрин. Сепарацијата настанува многу рано, во првите 2,3 мин. кога коагулацијата е некомплетна. Ако тука прекине процесот, елементите повторно ќе се измешаат. Следните 6-8 мин. се одржувањето на сепарацијата и продолжување на коагулацијата. Потребното време за коагулација е 8 мин., и оттука сите протоколи за продукција на PRF концентрат, имаат слична должина на време [91].

Заради сето погоре кажано, **макроскопски** PRF наликува на жолтеникаво фибринско тело со проксимално поставен RBC's никулец (црвен дел богат со еритроцити), кој продолжува во беличаст buffy coat богат со тромбоцити. На него се забележуваат јасно ограничени 3 слоја:



Слика 1. Макроскопски приказ на поделбата на PRF чеп
https://nyceesthetic.hr/wp-content/uploads/2022/08/image16-224x300.jpeg
https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcT-PqfivJaco4x_lQW-ipwgLVd_P9yH6FczOQ&s

1. PPP - (platelet poor plasma) е најгорниот слој (супернатант) кој е ацелуларен т.н. (serum layer);
2. PRF-Buffy coat - (fibrin clot layer) е средниот слој. На границата меѓу овој слој и долниот црвен дел, се наоѓаат лимфоцити со иргуларна површина како и агрегати од тромбоцити. Buffy coat е богат со големи и густи кластери на тробоцити, што е знак за активна агрегација и коагулација [91]. Тромбоцитите се концентрирани во првиот милиметар по црвениот дел, и како се оди погоре, така нивната концентрација рапидно опаѓа за комплетно да исчезнат над 1/2 од жолтеникавото фибринско тело;
3. RBC's layer е најдолниот слој богат со црвените крвни зрнца [98]. Еритроцитите се со нормална форма, заробени во незрела фибринска мрежа.

Бидејќи нема потреба од примена на антикоагулант во постапката, како и заради количината на тромбоцити 97% и на леукоцити (50%) од оригиналниот крвен волумен, [101,104,105,] тој се дефинира и како автологно тромбоцитен и леукоцитно збогатен фибрински биоматеријал [99,104,106]. Предностите на PRF во однос на PRP вклучуваат: лесна апликација и манипулација, пократко време на препарација, отсуство од употреба на биохемиска модификација/егзоген материјал (антикоагулант како $CaCl_2$ или бовин тромбин) [107] - (економски поисплатлив, без ризик од крвно-преносливи заболувања или имунолошки реакциии (интеракција Ag / At, коагулопатии и сл.), со што полимеризацијата настапува природно по пат на физиолошки крвен чеп и ги овозможува карактеристиките на споро-моделирачки густ фибрински матрикс [106]. Тој фибрин кој е есенцијална компонента на факторите за раст, се трансформира во ткиво на домаќинот за 2 недели и ја започнува стимулацијата на регенеративните процеси преку ангиогенезата за кои ќе стане збор подоцна [86]. PRF како автологен графт поседува истовремено и регенеративни способности како и ресорптивен потенцијал [108]. Овој

тромбоцитен концентрат се однесува како биолошки дресинг бидејќи преку своите специфични карактеристики стимулира подобрување на коренското препокривање и мекоткивно зараснување. PRF мембраната со своите механички адхезивни особености и биолошка функција слична на фибринско лепило, го одржува флапот во стабилна состојба, ја спречува неговата контракција [109] и истовремено ја зајакнува ангиогенезата [110]. Со сигурност се знае дека, факторите за раст секретирани од PRF го подобруваат прикрепувањето на клетките од флапот кон PRF мембраната и од мембраната кон аваскуларната денудирана коренска површина како превенција од потенцијална контракција на флапот [111], додека пак потребата од брзо центрифугирање (да се спречи активација на коагулационата каскада) симултано со хируршката интервенција, биотип не помал од 0.8 mm, RD max 4 mm, KTW min 2 mm, како и потребата од доволна длабочина на вестибуларниот фундус се недостатоците на овој автологен графт [24]. Краткиот полуживот и неизводливоста да се чува во ткивни банки, исто така, се едни од неговите негативни особености [91]. Имајќи ги предвид и двете групи на особености на PRF, сепак се произнесува заклучокот дека овој хируршки биолошки адитив, комплетно ја заменува употребата на PRP.

Третата генерација тромбоцитни концентрати

I-PRF (Mourao, 2015)–Liquid-injectable PRF и **CGFs-concentrated growth factors-(Sacco и сор., 2006)**

CGF [112], се добива со центрифугирање венска крв без антикоагуланти (помал ризик од cross-contamination) во 2 стакло - обложени пластични епруветиод 10 ml, со различни брзини (30 s забрзување/2 min 2700 rpm/ 4 min 2400 rpm/ 4 min 2700 rpm/ 3 min 3000 rpm/ 36 s успорување до крајот на центрифугирање. Се добиваат 4 слоеви оддолу нагоре: RBC слој, CGF-clot (GF и stem cell слој), Buffy coat и serum слој, ацелуларна плазма (PPP). Токму заради оваа разлика во брзината, се обезбедува повисока концентрација на факторите за раст (VEGF, PDGF, IGF-I TGF-β) компарирано со L-PRF [113]. Овие фактори на раст се испуштаат постепено и споро во траење од 7 до 10 дена (слично како и кај PRF). И во овој случај се добива мембрана слично на PRF со дебелина од 1 mm (превиткана), во која тромбоцитите се наоѓаат во еден желатинозен слој (гел состојба) со фибрински матрикс слично на L-PRF. Ова е едноставна и економски исплатлива постапка.

Вариететот на протоколите за центрифугирање, во однос на време и број на вртежи, како и видот на центрифугата, квалитетот на епруветите: стаклени, пластични со стакло, силициум (акутен цитотоксичен ефект на силикатните микрочестички) или со силикон обложени [114,115], закосеноста на нивната поставеност во центрифугата, волуменот на колектираната крв како и брзината на венепункцијата и манипулацијата со веќе земената крв, се причини за различната концентрација на клетки и фактори на раст во PRF мембраните кои доведуваат до голем диверзитет во добиените резултати [116]. Fujioka-Kobayashi и сор., [112] увидел корелација меѓу времето и брзината на центрифугирање и ослободувањето GFs. Колку што брзината е намалена, толку се зголемува

ослободувањето на GF и Le. Центрифугите каде епруветите се поставени под агол, доведуваат до комплетна акумулација на клетките на задниот ѕид на епруветите (дисталната површина) и создадените мембрани се со нееднаква дистрибуција на клетките по должината на PRF чепот [117]. Овој вид центрифуги, компариран со хоризонталните центрифуги има четирикратно поголема редукција на способноста да се концентрираат леукоцити внатре во 3D-мрежата на PRF [118].

Покрај конвенционалниот протоколот на Choukroun, последниве две декади се развија негови модификации, условени од гореспоменатите протоколарни варијации. Тие нови модалитети се следниве:

L-PRF (Choukroun, 2004) - леукоцитно и тромбоцитно збогатен фибрин е природен концентрат без додаток на антикогуланс или агенси за желатинирање. Тој е составен од тетра-молекуларна фибринска мрежа во која се вградени Leu 50%, клеточни концентрати на Tr повеќе од 95% како и стем-клетки**.** Се добива со центрифугирање венска крв на 3000 rpm (400g force) /12 min., протокол по Choukroun, 2004 год. или 2700 rpm (400g force) /12мmin., по Pinto & Quirynen протокол, во стакло-обложени пластични епрувети, на собна температура [119]. Првите неколку mm од фибринскиот (тромбоцитен) чеп/Buffy coat на границата со долниот еритроцитен црвен дел е најбогат со тромбоцити и се смета дека има најголем регенеративен потенцијал [92]. Во една “in vitro”студија, се докажало стимулативното дејство на L-PRF врз клеточната пролиферација на остеобласти (135%), на периодонталните лигаментарни клетки –PLCs (130%), како и на гингивалните фибробласти (120%) во првите 3 дена од култивирањето [120]. Корисниот ефект на L-PRF се должи на неговите механички и биолошки особености. Кога се користи како мембрана под CAF, доаѓа до компресија на L-PRF чепот, со што се подобрува неговата цврстина и еластичност. Биолошката особеност е неговата бавна полимеризација, со бавно и одложено ослободување фактори на раст во период од 7 дена, кои се главната причина за брзото заздравување и намален постоперативен дискомфорт [121]. Најновите сознанија кои се предмет на академските дебати, говорат за ефикасноста на употребата на втората генерација тромбоцитно збогатен фибрин L-PRF, во третманот на остеонекрозата на вилиците [122] заради неговото однесување како жив клеточен графт [92]. Сепак заради големата центрифугална сила која се употребува при добивањето на овој PRF концентрат до 708 g, некои автори сметаат дека бројот на посакуваните клетки и фактори на раст е помал во однос на A-PRF [94].

A-PRF (Ghanaati, 2014) - протоколот се карактеризира со помала брзина на центрифугирање, но подолго време 1500 rpm/14min, 200 g во стерилни обични со стакло обложени вакуум патентирани епрувети (A-PRF10). Развитокот на A-PRF настал преку промоција на концептот на помала брзина на центрифугирањето (LSCC- Low speed centrifugation concept), заедно со намалувањето на g-силата, при што се создава порозна фибринска структура со поголем интерфиброзен простор во кој се инкорпорираат повисок број на Tr и Leu(Neut)-инфламаторни клетки, кои се рамномерно дистрибуирани низ целиот матрикс, односно настанува подобро распределување на

резидентните моноцити, макрофаги и лимфоцити внатре во фибринската решетка, притоа ослободувајќи сигнификантно повисоки концентрации на фактори на раст, како VEGF, PDGF, TGF-β, IGF и EGF (epidermal growth factor). Ова во превод би значело дека ослободувањето на GF и активноста на фибробластите е поголема при намалување на параметрите на центрифугирање [112,118]. Докажано е дека A-PRF содржи зголемени количини на VEGF- одговорен за ангиогенезата, моноцити како извор за коскен морфогенетски протеин- BMPs и фибронектин за формирање екстрацелуларниот матрикс [112,123,124].



Слика 2. A-PRF

Голем број на in vitro и in vivo студии, покажале позитивна тенденција за стимулација на меко и цврсто-ткивната регенерација при употребата на A-PRF [125,126,127]. Со овој вариетет се создава тромбоцитен чеп слично како и кај L-PRF, кој според повеќето автори како што споменавме, резултира со поголема концентрација на Leu и GF. Овие наоди се совпаѓаат со наодите на Ghanaati et all. [128] кој хистолошки докажал дека со помала брзина и поголемо време на центрифугирање, настанува поинтензивно заробување на B и T лимфоцити, чиј најголем дел се наоѓа на дното на епруветата [91].

Авторите сугерираат дека и бројот на одржливите клетки вклучувајќи ги и Tr, е многу повисок во A-PRF. Клинички гледано, ова би се манифестирало како севкупно зголемување на количината на факторите за раст и цитокините [91]. Но, Pinto et all. преку своите истражувања демонстрирале спротивен став. Имено според нив, A-PRF има пократка полимеризација и добиениот тромбоцитен чеп е тесен, полесен и пократок. Според овие автори, количината на ослободените фактори за раст, се помалку од половината на тие кои се ослободуваат од L-PRF [123].

Овој тромбоцитен автологен графт, може да се користи во облик на 3Д мембрана која ја употребуваме за препокривање ранливи површини, оголени корени, третман на MRONCH и многу други индикациони полиња, или од него да се добие plug-чеп, кој ќе се употребува за socket preservation (сам или комбиниран со коска) преку посебен дел од PRF-box-от, но и како составен дел од sticky bone каде мембраните се сечкаат на парчиња и се мешаат со коскени партикли и I-PRF.

A-PRF+ (Fujioca, Kobajashi, Miron, 2016) - 1300 rpm/8min - патентирани епрувети, познати како модификација на A-PRF. Според овие автори, намалувањето на времето ќе доведе до намалување на g силата на која се изложени клетките во епруветата, што ќе придонесе за зголемување на бројот на клетки, инкаптурирани во 3D фибринскиот матрикс. По извршената компарација на протоколите на L-PRF, A-PRF и A-PRF+ во

однос на биокомпатибилноста, клеточната активност и ослободувањето на GFs, авторите дошле до заклучок дека A-PRF+ демонстрира највисоко ниво на ослободување на факторите на раст. Оправдувањето за оваа постапка, авторите ја наоѓаат во фактот дека со зголемување на силата на центрифугирање, се потиснуваат клетките (Leu и Tr) периферно од центарот на PRF чепот. Со намалување на брзината, правопропорционално се намалува и g силата, и тоа се манифестира преку униформното распределување на тромбоцитите низ фибринската решетка, со истовремено зголемување на бројот на неутрофили заробени во таа мрежа. Зголемениот број клетки, ќе се појави во вид на забрзана диференцијација на макрофагите, што пак доведува до зголемена остеобластна диференцијација. Со намалување на брзината (намалена g-force), се добива PRF со посупериорно ослободување на факторите на раст, како и со поинтензивен клеточен одговор [112].

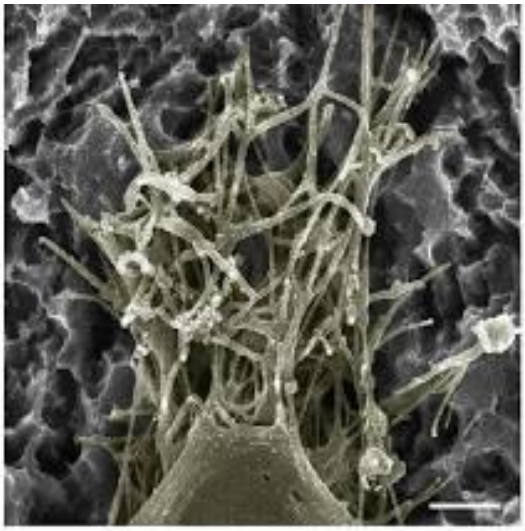
I-PRF (Mourao, 2015) – Liquid-injectable PRF - 700rpm/3min-пластични епрувети без никаква облога [129,130]. Оваа течна форма, I-PRF, исто така, е развиена врз база на споро-центрифугирачкиот концепт (LSCC), што овозможува добивање течна формулација на PRF богат со фибриноген и тромбин пред нивното конвертирање во фибрин [73]. Епрувети кои се користат за добивање овој тип PRF, имаат хидрофобна површина и не го активираат додатно коагулацискиот процес. Теоретски I-PRF би бил супериорна варијанта на PRP во однос на неговите индикации (инјектабилна форма), со исклучени недостатоци од типот на: можни крвно-трансмисиони заболувања, имунолошки одговор на организмот, како и инциденца од евентуални коагулопатии (се добива без употреба на антикоагуланси), а со сите присутни позитивни карактеристики на PRF (количина на фактори на раст и нивно продолжено и споро ослободување) [131]. Генерирањето I-PRF со најмала релативна центрифугална сила (RCF) овозможува највисока концентрација на Leu и Tr, како и ослободување сигнификантно поголеми количини на GF компарирано со другите форми на PRF добиени со поголема RCF [132]. Компариран со PRP, содржи повисоко ниво на GFs и тоа: IGF-1, EGF и PDGF-AA/AB како и повисоко ниво на фибробластна миграција [130,133]. Тоталното ослободување на GFs на крајот на 10-от ден е сигнификантно повисок кај I-PRF компарирано со PRP. Сличен ваков протокол е предложен од друга група автори 2400-2700 rpm/2min и овој супернатант го добил името **(CGFs) - Концентрат на фактори на раст**. I-PRF и CGFs се всушност две варијанти на еден ист принцип, и како што беше споменато погоре, овие две варијации припаѓаат на третата генерација тромбоцитни концентрати. И двата протоколи имаат значително пократко време на препарација, што е причина за присуство само на првиот процес од центрифугирањето, а тоа е сепарацијата на крвните елементи, која настанува во иницијалните 2 - 4 минути. Во овие 2 минути, сите елементи неопходни за добивање квалитетен плазма концентрат (фактори на коагулација и Tr), доспеваат до горниот дел/врвот на епруветата, и имаат изглед на светло-жолт слој. Овој супернатант се аспирира и се користи како парцијално-активна инјектабилна форма. Се употребува за препокривање на биоматеријалите (колаген мембрани) и на тој начин ја подобрува нивната биокомпатибилност и/или нивниот регенеративниот потенцијал [112,130]. Комбинацијата од автологни биолошки продукти, PRF-базирани матрикси со

ксеногенетските материјали има голема клиничка примена во GBR/GTR во насока на подобрување на целуларната реакција на ткивото кон колагените мембрани по нивното субмукозно имплантирање, преку стимулирање различни типови ткивни реакции вклучувајќи индукција на мононуклеарни клетки (MNCs) - моноцити, лимфоцити, макрофаги и фибробласти [134]. Апликацијата на PRF-матрикси со различни протоколи на центрифугирање во синтеза со колаген - базираните ксенографтови, опишано е во повеќе клинички студии во областа на периодонтологијата [135], но резултатите не се конзистентни и варираат од позитивни ефекти во однос на интеракцијата помеѓу двата графта, до отсуство на нотирање на каква било промена кон подобрување на својствата на самите биомембрани [93]. Главната заблуда по првото појавување на автологните тромбоцитни концентрати била дека тие можат да создадат нова коска и ново меко ткиво [86]. Додека постојат само неколку клинички студии кои говорат во корист на влијанието на GFs во коскената регенерација, многу повеќе истражувања ја фаворизираат мекоткивната репарација, конкретно мекоткивната регенерација, стимулација и одржување на ангиогенезата, што е суштината на забрзаната и успешна ткивна регенерација [86,136]. Најчесто се користи како микс со коскен субституент, кој по завршувањето на коагулацијата има агрегациска состојба во вид гел (желатинозна состојба) во која се инкорпорирани коскените партикли [129,131]. Овој sticky bone, покрај карактеристиките на самиот коскен графт, сега ги поседува и особеностите кои потекнуваат од присуството на факторите на раст и нивното ослободување во реципиент местото, односно трансформација на остеокондукцијата во остепромоцијата, што клинички би се манифестирало како побрза и поефикасна коскена формација. Уште еден вид на графт-PRF block, се добива со комбинација од коскен аугментатив + I-PRF + сечкани делови од PRF мембраната, со што покрај влијанието на биолошките особености на тромбоцитните концентрати се потенцира и волуменот на самиот графт.

PRF LYSATE- е ексудат кој се добива со инкубирање на стандардно добиениот PRF, на t-37oC во влажна средина од 5% CO2 и 95% воздух. Овој концентрат се смета дека е добар извор на некои GFs како на пример: PDGF, TGF, VEGF и EGF. Се користи за третман на оштетувањата, предизвикани од хронична изложеност на UV радијација.

Titanium-PRF- Во поново време постојат алтернативни протоколи кои сугерираат на примената на адитиви, внатре во фибринскиот чеп, од типот на албумини или титаниумски честички, со цел како за продолжување на времето на ресорпција на мембраната, така и за ослободувањето на факторите за раст. Tunali и сор., [137] употребиле медицински титаниумски епруветки за добивање PRF, каде 20 ml венска крв ја центрифугирале на 2800 rpm/12min и добиениот концентрат го добил името Ti-PRF. Компариран со L-PRF, овој титаниум-фибрински чеп има високо организирана фибринска решетка со континуиран интегритет, која е со поголема густина и покрива поголема површина [138]. Се употребува за забрзување на ткивната регенерација на палатиналната мукоза.

Микроскопски PRF се состои од 3D фибринска мрежа која е изградена од тенки, еластични, зрели и густо полимеризирани фибрински влакна во кои се заробени мноштво клетки, предоминантно тромбоцити како и концентрати на фактори за раст и цитокини. Оваа 3Д фибринска архитектура изградена е од еднаквостранични врски кои ја имитираат структурата на екстрацелуларниот матрикс обезбедувајќи стабилност и еластичност на тромбоцитниот чеп [92,104,]. Токму таа физиолошката/природна полимеризација на PRF, овозможува засилено заробување на циркулирачки цитокини, кои се ослободуваат само кога ќе се ремоделира 3D фибринскиот матрикс, на што се должи бавното, одложено, развлечено и во еднакви дози ослободување на GFs во период до 28 дена [91]. Таа 3D фибринска мрежа покрај тоа што ја стимулира активноста на заробените регулаторни цитокини ја овозможува и адхезијата на новите крвни садови. Оттаму PRF може да се смета за идеален биоматеријал во смисла на ткивен инженеринг: содржи мрежа која се однесува како тродимензионална решетка, одржливи клетки за ткивна популација како и молекули кои стимулираат репарација [133].



Слика 3. Обоена скен-електронска микроскопија PRF фибрински матрикс
https://www.researchgate.net/publication/234161740_Platelet-Rich_Plasma_to_Improve_the_Bio-Functionality_of_Biomaterials/figures?lo=1

Покрај тоа што тромбоцитниот фибрински концентрат - PRF содржи во себе тромбоцити, леукоцити и циркулирачки стем клетки, тој истовремено е резервоар на голем број споро ослободувачки/slow releasing (7, 10, 21 до 28 ден) фактори на раст/growth factors, цитокини и матрикс гликопротеини (thrombospondin-1) [139], кои влијаат врз процесот на регенерација на меките и тврдите ткива стимулирајќи ја неоангиогенезата, фибробластната/остеобластната миграција, пролиферација и диференцијација како составен дел на wound healing-от, кој е централен концепт на хируршката регенеративна наука [103].

Биолошката активност на PRF е резултат од неговите биолошки модификатори, пред сè, Tr, заради алфа, густите и гликопротеински гранули кои ги содржат. Тие во себе ја содржат нерастворливата молекула на фибрин-биолошки адхезив кој ја овозможува стабилизацијата на иницијалниот тромбоцитен чеп, во текот на коагулацијата. Фибринската мрежа е таа која прва се појавува во повредениот ткиво [98,101]. Понатаму, фибринот којшто се формира во подоцнежните стадиуми на коагулационата каскада, комбиниран со цитокините кои се секретираат од тромбоцитите, го прави PRF високо биокомпатибилен матрикс, особено на местата на траума, каде фибринската мрежа, исто така, се однесува како резервоар на GF [140].

Алфа гранулите се од најголемо значење за подобрување на “wound healing”-от, поради мноштвото на фактори на раст и цитокини, кои во себе ги содржат:

- ✓ PDGF-BB - platelet derived growth factor –BB,
- ✓ TGF-β1- transforming growth factor-beta1,
- ✓ VEGF – vascular endothelial growth factor,
- ✓ IGF-1- insulin like growth factor,
- ✓ b-FGF- basic-fibroblast growth factor,
- ✓ EGF- endothelial growth factor,
- ✓ IL-1β- interleukin 1beta,
- ✓ IL-4- interleukin 4,
- ✓ IL-6- interleukin 6.

- ➢ Нивоата на b-FGF се сигнификантно поголеми кај CGF и PRF во однос на PRP, но не постои значајна разлика во концентрација на другите фактори [141],
- ➢ EGF I VEGF се однесуваат како страсни стимулатори на ангиогенеза на овој начин зголемувајќи ја синтезата на крвни садови. Tr и Leu учествуваат во експресијата на VEGF, и како што нивната концентрација е најголема во првите часови по коагулацијата, така и нивоата на VEGF постепено се зголемуваат. Брзата васкуларизација е од витално значење за ткивната репарација и регенерација бидејќи ангиогенезата овозможува миграција на соседни клетки во матриксот, што понатаму ја овозможува репопулацијата, односно реколонизацијата на повреденото место, што всушност претставува почеток на ткивната регенерација [81].

Сите овие фактори на раст заедно со уникатното и бавно ремоделирање на 3D структурата на фибринската решетка (scaffold-network) се одговорни за забрзаното заздравување на раната. GFs и цитокините, преку активирање на интрацитоплазматски протеини, стимулираат генетска експресија во облик на клеточна митоза, ангиогенеза или продукција на колаген. Целокупната биолошката активност на PRF во суштина е претставена преку следниве процеси кои се случуваат во раната:

1. **Ангиогенеза (VEGF, PDGF, angiopoetin, FGF-b)** - клетките во повреденото ткиво имаат тенденција да мигрираат, да се делат и да го менуваат својот фенотип. Фибринскиот матрикс ја стимулира експресија на αvβ3integrin на ендотелните клетки и промовира интеракција, односно врзување на ендотелните клетки со fibrin, fibronectin и vitronectin [91,98];
2. **Митогенеза (TGF-β, тенки и еластични тримолекулрни врски)** - митоген ефект на фибробласти, преостеобласти и мезенхимални клетки, а инхибиторен ефект на остеоцитите. PRF го потенцира заробувањето на цитокини и промовира рапидна клеточна миграција;
3. **Имуномодулација (Fibrin, Fibronectin, Леукоцити, IL4)** - нтиинфламаторното дејство на PRF: фибрин – деградационите продукти стимулираат неутрофилна миграција и ја олеснуваат трансмиграцијата во васкуларниот ендотел. Оваа неутрофилна активација предизвикува секреција на протеази кои ја олеснуваат пенетрацијата во базалната мембрана на крвните садови (ензимска деградација).

Неутрофилите заробени во фибринската решетка ги елиминираат надојдените бактерии и останати патогени преку фагоцитоза [105]. Ослободените фактори на хемотакса ја регулираат колонизацијата на раната со макрофаги [91]. Така сега PRF мрежата содржи и макрофаги, кои играат клучна улога во транзицијата помеѓу инфламацијата и ткивното зараснување, за времетраење на остеогенезата [92]. Познато е и антибактериското дејство на L-PRF, на најголемиот дел од периодонтопатогените бактерии, како: Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Aggregatibacter actinomycetemcomitans како и потенцираниот инхибиторен ефект на Porphyromonas gingivalis [142]. Зголемена е и експресијата на молекуларните маркери CD11 и CD18 кои се рецептори на неутрофилите и посредуваат во адхезијата на ендотелот и фибриногенот, додека пак гореспоменатата ензимска деградација, доведува до ослободување на неколку молекули, вклучувајќи ги: IL-1, IL-4, IL-6 и TNF-α. Како резултат од сето ова настанува кохерентна регенерација без инфламаторни испади [91];

4. **Реколонизација на рана (fibronectin, fibrinogen, vitronectin, tenascin и fibrin)** настанува како резултат од продолжување на ензимската деградација која дозволува епителна пролиферација на маргините на повреденото ткиво и врзување за неколку молекули вклучувајќи ги: fibronectin, PDGF и TGF-β преку експресија на αvβ3 integrin-от. Промоција на фибробластната миграција има значаен удел во оваа биолошка активност на PRF [91];
5. **Остеогенеза** – се зголемува бројот на преостеобласти, се регулира експресијата на алкалната-фосфатаза и на остеопротегеринот и се потенцира нивната експресија, односно манифестацијата на сигнално-регулираните протеини: киназа и алкалната фосфатаза [142];
6. **Заробување стем клетки.** Иако се смета дека квантумот на интризичните/внатрешни “stem cells” е доста мал, постои хипотеза дека фибринскиот 3D-matrix се однесува како стапица за циркулирачките стем клетки, кои би можеле да се конвертираат во клетки со секреторен фенотип, кои понатаму би индуцирале васкуларна и ткивна ресторација [142].

Промените кои настануваат на молекуларно ниво, при ова уникатно својство на 3D фибринската решетка на PRF, тоа бавно ремоделирање, односно бавно и развлечено испуштање фактори на раст и цитокини, вклучува многу различни видови клетки, кои пак од своја страна се регулирани од два вида молекули што се создаваат како резултат од имунолошкиот одговор на реципиент ткивото. Тие се MMPs-матрикс металопротеинази (протеолитички ензими) и нивните ткивни инхибитори TIMPs-(ендогени протеини) [143]. MMPs се активни во патолошки и физиолошки процеси одговорни за ремоделацијата на колагенот и ткивната регенерација, а поделени се во 2 групи, регулирани од нивните инхибитори TIMPs. Во состојба на хомеостаза постои еквилибриум помеѓу MMPs и TIMPs, но траума предизвикана од оперативна интервенција може да биде тригер кој ќе предизвика метаболни и имунолошки реакции, кои ќе го нарушат тој баланс и ќе влијаат посредно врз ткивниот репаративен процес [143,144]. Всушност, настанува намалување на MMPs, а зголемување на TIMPs, што во превод би значело акцелерирано ткивно зараснување, односно стимулација на

ремоделација на колаген матрикс со значајно намалување на инфламацијата заради имуномодулаторниот одговор кој го дава PRF. Дополнително, постојат студии, кои говорат за однесувањето на PRF како соодветна мрежа/решетка, за одгледување човечки периостални клетки in vitro [145].

Од сите овие опсежни истражувања кои научниците во последниве три децении ги имаат извршено во полето на биодинамиката и биокинетиката на PRF, како и неговото комплементарно, индуктивно и акцелераторно дејство врз физиолошките регенеративни процеси на мекото ткиво во текот на зараснувањето на раните, во овој научно-истражувачки труд си зедовме за право да ги поставиме следниве неколку **цели**:

1. Да се докаже дека ***тромбоцитно збогатениот фибрин (PRF) е еднаква или приближно еднакво добра алтернативна тераписка опција како и (SCTG)****;*

2. Да се докаже дека ***PRF како промотор на неоангиогенезата, доведува до забрзана и подобра реваскуларизација на оперативното поле компарирано со (SCTG)****, а со тоа* ***директно учествува во процесот на "wound healing"*** *преку адекватното крвоснабдување на новосоздадениот пародонтален атачмент комплекс, бидувајќи помош при периодонталното заздравување;*

3. Да се докаже дека едната од ***PRF перфомансите – имуномодулацијата е главниот " виновник " за кохерентно зараснување без инфламаторен испад****;*

4. Да се докаже дека ***PRF како хируршки модалитет****, преку стимулација на фибробластна/остеобластна пролиферација, миграција и диференцијација,* ***дава стабилни и долгорочни резултати во однос на кератинизираното мекоткивно заздравување*** *како составен дел од менаџментот на гингивалните рецесии;*

5. Да се докаже дека ***современите автологни биолошки мембрани (PRF) се економични, достапни во оптимални количини за разлика од SCTG, лесно манипулативни од хируршки аспект*** *(поедноставни за апликација и подготовка), како и* ***елиминација на постоперативниот дискомфорт*** *- непостоење донор место, а со тоа и отсуство на морбидитет.*

Овие цели, преку добиените резултати и нивното елаборирање, компарирано со наодите на светските водечки имиња во оваа проблематика, ќе ги потврдиме и ќе трасираме правци за можни нови и подобрени апликативни вредности на PRF во оваа област, а истовремено се надеваме дека ќе го прошириме хоризонтот за некои идни истражувања во други сродни области, каде овие наши научни достигнувања ќе помогнат PRF да го манифестира својот максимален перформанс.

2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

1. Хистоморфометриските параметри како: должина на епителните пролиферации (екстензии) во сврзното ткиво, бројот на новосоздадените крвни садови, како и густината на колагените влакна и имунохистохемиските анализи за детекција на различните интензитети на пребојување на рецепторите за VEGF, CD31 и CD34 се предмет на истражувањето во студијата на **Anton Sculean** и сор., [146] Во оваа студија спроведена врз 14 испитаници, покрај хистолошката евалуација на горенаведените параметри, се врши и процена на васкуларизацијата кај билатерално локализирани гингивални рецесии, по спроведена терапија на CAF, комбинирана со PRF или CTG. Еден месец post opp, сите третирани регии имаат присуство на кератинизиран епител. Во овој период утврдена е слична дебелина на епителот и должина на епителните пролиферации во двете групи. Но, 6 месеци post opp утврдено е дека должината на епителните екстензии е сигнификатно зголемена ($p< 0,05$) кај рецесиите третирани со PRF споредено со SCTG групата. Зголемена неоваскуларизација на сврзното ткиво е пронајдено во двете групи со сигнификантно поголема експресија на VEGF, CD 31 и CD 34 кај пациентите третирани со SCTG, 6 месеци post opp. Како заклучок би се извел податокот дека бројот на крвните садови во субмукозата и средните порции на сврзното ткиво е зголемен кај SCTG групата, во однос на пациентите третирани со PRF, но исто така и дека постои статистичка сигнификантност во однос на дистрибуцијата во самата SCTG група, поголем број на ноосоздадени крвни садови во површинските слоеви отколку во подлабоките. Не е најдена статистичка сигнификантност, во однос на густината на колаген мрежата кај двете групи. Еден месец post opp, утврдено е поинтензивно пребојување на CD 31 рецепторите во субмукозната аreа кај PRF групата компарирано со SCTG групата. Слични резултати се добиени во однос на CD 34 маркерот, кај пациентите третирани со PRF, 6 месеци post opp во однос на тие чија техника вклучувала SCTG. Резултатите од оваа студија, сугерираат на фактот дека при хистоморфометриската и имунохистохемиската евалуација на земениот примерок, заради биолошката компонента (факторите за раст и матрикс гликопротеините) која стимулира клеточна миграција, зараснување рана и ткивна регенерација, PRF резултира со рана неоангиогенеза и рана ткивна матурација во однос на CTG. Заклучокот од оваа студија е следниов: во третманот на локализираните Miller I II рецесии, PRF не само што е еднакво добра алтернатива на SCTG, туку и го зајакнува ткивното заздравување, кое пак е од критично значење за васкуларизацијата на графтираната аreа како и долгорочниот успех. Во кратки црти, PRF го регулира васкуларниот одговор асоциран со раното ткивно заздравување!

2. Анализата на заздравувањето и васкуларизацијата на SCTG е во фокусот на студијата на **Guiha** и сор., [147] Според нивните истражувања, графтот се васкуларизира 7-от ден по операцијата. До крајот на втората недела, васкуларизацијата опаѓа за на 28-от ден, микроваскуларизацијата на графтот и флапот да е речиси нормална. Во оваа студија, двете PRF и SCTG групи демонстрираат слична шема на васкуларизација во однос на

бројот на новосоздадените крвни садови и зони на васкуларизација, 1 месец post opp. Во однос на епителните промени, добиени се следниве резултати: 60 дена post opp со употреба на CAF+SCTG модалитетот, добиениот епител има нормална дебелина и изглед. Дебелината на епителот во регииите третирани со CAF+ PRF е сличен како кај тој со SCTG, со исклучок на должината на епителните екстензии, коишто кај PRF групата покажуваат значајно поголема длабочина во земените биоптични ткива 6 месеци post opp. Овие добро развиени епителни пролиферации во кератинизираниот епителен слој, може да бидат причина за подобра резистентност кон надворешните механички дразби.

3. Во рандомизираната клиничка студијата на **Eren G** и **Atilla G** [71] која вклучила 22 испитаници со Miller I и II рецесии, прикажана е евалуацијата на клиничката ефикасност на тромбоцитно збогатениот фибрин-PRF комбиниран со коронарно позициониран флап- CAF, во третманот на локализираните гингивални рецесии. Вкупно 44 дефекти/рецесии се третирани со CAF+PRF (тест група) или CAF+SCTG (контролна група, каде се мерени и компарирани клиничките параметри за рецесии, пред и 6 месеци по третманот (мукогингивална периодонтална хирургија). Процентот на коренско препокривање (%RC) во тест групата 6 месеци post opp. изнесувал 92.7%, а во контролната група 94,2% ($p<0.05$). Процентот на комплетно коренско препокривање (%CRC) во тест групата изнесувал 72.7 %, а во контролната група 77.3% ($p<0.05$). Вредностите на RD и RW сигнификантно се намалени по 6 месеци во двете групи ($p<0.001$), но разликите меѓу групите се незначителни ($p<0.05$). Зголемена, но без сигнификантна разлика е вредноста на KTW во двете групи 6 месеци по интервенцијата. Вредноста на CAL опаѓа во двете групи по 6 месеци, но нема статистички значајна разлика на оваа вредност меѓу групите, за разлика од податокот за зголемување на вредноста на PD во контролната група, а без промени во тест групата. Исто така, вредноста на GT сигнификантно се зголемила во двете групи во периодот од 6 месеци. Авторите сметаат дека разликата во добиените резултати потекнува од краткиот follow-up период од само 6 месеци сметајќи дека додатно ткивна регенерација би можела да настапи во текот на подолг период. Исто така, големата разликата во самите почетни (baseline) вредности на RD, меѓу различните автори и нивните испитувачки групи, би можела да биде една од причините за поголемиот или помал успех или неуспех на третманот. Изведениот заклучок од нивната студија е во корелација со една од целите на оваа дисертација, кој укажува на можната нова реалност во периодонталната хирургија - локализираните гингивални рецесии Miller I и II, можат еднакво успешно да се третираат со комбинацијата CAF+PRF компарирано со CAF+SCTG.

4. Валоризација и компарација на периодонталните клинички параметри е целта на приказот на случај на авторите **Eren G** и **Atilla G** [139]. Изведена е мукогингивална хируршка процедура на 23 год. пациентка, со билатерални локализирани гингивални рецесии, со употреба на двата тераписки модалитети, CAF+SCTG и CAF+PRF. Вредностите на мерењата од појдовната точка предоперативно, 1, 3, 6 месеци и 1 година постоперативно се компарирани помеѓу контролната и тест групата. Исходот укажал на комплетна коренска препокриеност кај двата тераписки модалитети. Вредноста на RD сигнификантно опаѓа во двете групи, но 1 година постоперативно нема статистички

значајна разлика меѓу двете групи. Во однос на вредноста на KTW, таа прогредиентно се зголемува во контролната група во целиот временски период, но кај тест групата вредноста расте само до 3 месец постоперативно, а потоа тој резултат останува стабилен до крајот на 1-та година. Крајните вредност на KTW одат во прилог на контролната група. PPD нема сигнификантни промени кај тест групата, додека пак кај контролната група неговата вредност незначително расте. Умерен пораст во вредноста на GT се забележува кај двете групи на крајот од постоперативниот период, но без сигнификантна разлика меѓу групите. И покрај лимитираниот број студии со хистолошка евалуација на PRF-графтираното подрачје и краткиот постоперативен период од 1 година, заклучокот на нивната студија е дека употребата на CAF+PRF, може да биде прифатена како протокол за мекоткивни графтирања кај плитки рецесии.

5. Во ревијалниот труд и мета анализата на **Rodas MAR** и сор., [3] анализирани се 7 објавени студии, кои опфатиле вкупно 122 пациенти. Оваа мета анализа врши евалуација на клиничката ефикасност на употребата на PRF (205 оперативни полиња) v.s. SCTG (203 оперативни локуси) во терапијата на Miller I и II рецесии на гингивата. По извршената квалитативна и квантитативна анализа на вредностите добиени 6 месеци follow up, прикажани се следниве соодноси: единствен параметар кој покажал статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи, тест (CAF+PRF) и контролната група (CAF+SCTG) е вредноста на ширината на кератинизираната гингива (KMW, KAW, WKG) во корист на сврзно-ткивниот графт како последица од потенцијалот на конјуктивниот матрикс на автологниот графт, да поддржува миграција и клеточна адхезија забрзувајќи ја ткивната регенерација. Вредностите на GR, PPD и CAL покажале статистичка еднаквост помеѓу двете групи ($p \geq 0.05$) која е изненадувачко откритие што ги менува парадигмите, и укажува на ветувачка иднина на употребата на PRF мембраните како алтернатива, односно замена на сврзно-ткивниот графт. Во однос на болката мерена по VAS – visual analog scale, во сите студии постоела сигнификантна разлика помеѓу двете групи, во корист на експерименталната група-пациентите третирани со PRF. Студиите кои содржеле хистоморфометриски анализи во однос на изгледот, дебелината и должината на епителните екстензии/пролиферации (rete peg lengths), во добиените вредности првиот месец постоперативно, не постоела значајна разлика меѓу двете групи. Но, по 6 месеци, експерименталната (PRF) група, демонстрирала повисоки вредности во однос на SCTG, што би значело зголемена механичка резистентност на реципиент местото со PRF графт. Додека пак, студиите кои содржеле имунохистохемиски анализи на експресија на молекуларните маркери CD34 и CD31, докажале дека ангиогенезата и ткивната матурација настапува порано на местата третирани со PRF што, исто така, го објаснува раното намалување на болката. Заклучокот на авторите на оваа студија е дека PRF демонстрира особености, кои ја овозможуваат неговата примена како значајна помош, при процесот на wound healing.

6. **Garzon HS** и сор., [16] во нивната слепа проспективна,,split-mouth" контролирана клиничка студија, вршат компаративна, дескриптивна и квантитативна аналитика на вредностите мерени на билатерални локализирани мукогингивални рецесии Miller I и II, на забите во долната вилица и тоа на 26 изолирани рецесии дистрибуирани по 13 на

левата и 13 на десната страна на вилиците, со период на следење од 45 дена. Токму овој краток период на follow-up, како и комплексноста на анатомските факторите во долната вилица (оскудна длабочина на фундусот и малото количество на кератинизирана гингива се причини за маргинална/коронарна мускулна инсерција која го отежнува формирањето на подвижен/слободен флап, а со тоа и добивањето на реатачментот) се главните лимитирачки фактори во оваа студија. Вредностите на GR и KTW не покажале сигнификантни разлики ниту во интра ниту во интеркомпарацијата меѓу групите. Комплетно коренско препокривање не било постигнато во ниедна од групите. Единствена статистички сигнификантна разлика се добила за вредноста на GT (VSTT) во корист на контролната група укажувајќи на долгорочни стабилни клинички резултати. Препорака на авторите е користење комбинирана техника во иднина.

7. Евалуација на клиничката ефикасност на PRF мембраната употребена во комбинација со модифицираниот коронарно позициониран флап (MCAF) и компарирана со SCTG+MCAF во третманот на билатерални мултипни гингивални рецесии Miller I и II, е целта на рандомизираната контролирана "split-mouth"клиничка студија на **Oncu E** и сор.,[148] изведена врз 20 пациенти. Анализата е извршена врз вкупно 60 дефекти/рецесии на заби во горна вилица, 30 од нив во контролната група, а 30 во експерименталната група PRF+MCAF. Во однос на мерените параметри и нивната компарација добиени се следниве резултати: %RC изнесувал 84% во контролната група и 77.12% во тест групата. % CRC во контролната и тест групата изнесувале 60 и 50%, 6 месеци постоперативно. KTW и GT се зголемиле сигнификантно во двете групи од почетната точка до 6 месеци post opp, но вредностите на KTW биле поголеми во контролната група, а пак вредностите на GT биле повисоки во екпериментална група. Во оваа студија и кај двете техники добиено е значајно подобрување на вредностите на CAL. Употребата на PRF довела до сигнификантно намалување на постоперативниот дискомфорт во однос на постоперативниот тек кај испитаниците во SCTG групата. Изведениот заклучок на авторите на оваа студија е следниов: Употребата на PRF+MCAF е валидна алтернатива во однос на субепителијалниот сврзно-ткивен графт кај овој вид дефекти, особено кај пациенти со мала дебелина на сврзното ткиво во донор регијата и кај тие кои не би сакале да се подложат на графт-харвестирачка процедура.

8. Целта на систематскиот ревијалниот преглед и мета анализата на **Miron RJ** и сор., [116] е компарација на перформансите на тромбоцитно збогатен фибрин (PRF)+CAF со други модалитети во третманот на коренското препокривање (CAF+CTG-connective tissue graft; CAF+EMD-enamel matrix derivative; CAF+AM-amnion membrane; CAF+CTG+PRF или само CAF). Овој труд вклучува 17 RCTs- рандомизирани и проспективни контролирани клинички студии објавени во период од 2009 до 2019 год., со "follow-up" од 6 месеци. Употребата на PRF+CAF статистички сигнификантно ја зголемил вредноста на rRC (релативна коренеста препокриеност) и CAL, отколку примената на само CAF. Немало никакви сигнификантни промени во вредностите на KMW и PPD кај оваа техника. Можеби непрецизноста во следењето на "guidelines"-протоколите за центрифугирање или непостоењето оштоприфатени технички насоки при графтирањето со PRF, од типот на некохерентност во бројот на употребените

мембрани по место на рецесија etc… се причина за несигнификантните промени на некои од параметрите. Само една студија компарирала PRF+CAF и PRF+CTG+CAF, оттука лимитирани биле можностите за прецизна евалуација на ефикасноста на овој модалитет на третман. Добиените резултати говореле за статистичка сигнификантност во промената на вредностите на rRC и CAL во корист на тест групата, додека кај PPD и KMW не се забележани никакви разлики. Споредувањето на PRF+CAF со CTG+CAF, резултира со статистички сигнификантно подобри резултати на KTW и RC (коренско препокривање) во корист на експерименталната CTG група, но за вредностите на CAL и PPD исходот бил сличен помеѓу двете групи. При компарирањето меѓу овие две групи, авторите изнеле заклучок дека употребата на CTG примарно ја подобрува кератинизацијата на ткивата. Оттука, би се заклучило дека примената на PRF во комбинација со CAF, е валиден модалитет на третманот на гингивалните рецесии со доволна почетна ширина на KTW, како прелиминарен инклузионен критериум за избор на оваа техника. Заклучокот на оваа мета анализа е следниов: Употребата само на PRF е недоволна да ја подобри зоната на рецесија со дефицит на кератинизирана гингива, односно секаде каде имаме лимитирана почетна ширина на KMW, употребата на CTG е преферирана.

9. Компарација и евалуација на вредностите добиени со анализа и мерења на клиничките параметри, при третманот на поединечни и мултипни гингивали рецесии Miller I, со употреба на комбинација од хируршки техники: CAF v.s CAF+L-PRF и v.s CAF+L-PRF v.s CAF+CTG се цел на ревијалниот труд и мета анализата на **Mancini L** и сор., [149] во која анализирани биле 14 RCTs и опфатени 275 пациенти со вкупно 611 оперативни полиња. Кај поединечните рецесии, резултатите покажале поголема, но статистичка несигнификантна вредност на mRC и статистички значајна разлика за вредностите на GT и KTW во корист на хируршкиот модалитет CAF+L-PRF во однос на solo-CAF техниката. Интересни резултати се добиле кај мултипните рецесии третирани со CAF+L-PRF компариран со solo-CAF, и тоа подобрување на RC, PPD и KTW, но без сигнификнтност, а статистички значајна разлика се добила во вредноста на GT и CAL, во корист на L-PRF групата. Што се однесува, пак, на резултатите на CAF-CTG v.s CAF+L-PRF, добиените вредности не покажале релевантни разлики во однос на контролната група за ниту еден параметар кај мултипните рецесии, со незначително поголеми вредности на mRC, KTW и GT во корист на CTG групата кај поединечните рецесии. Оттука авторите го извеле заклучокот дека L-PRF е валиден субституент, само за solo-CAF оперативниот модус бидејќи неговото додавање го модифицира мекоткивниот фенотип, но CTG, сепак останува златен стандард во третманот на Miller I рецесии, пред сè заради неговиот прерогатив – промовирање на кератинизација на епителниот слој.

10. Дистрибуцијата како и дескриптивна и нумеричка анализа на вредностите на примарните и секундарни клинички периодонтални параметри, во и помеѓу испитуваните групи, се предмет на интерес на овој ревијален преглед и мета анализа на **Al Jasser R** и сор., [150] во која се вклучени 10 рандомизирани контролирани клинички студии со акцент врз ефектите на PRF при третман на Miller I и II рецесии во компарација

со конвенционалните хируршки процедури. Никаква статистички или клиничка сигнификантна разлика не е пронајдена за вредноста на %RC помеѓу CAF и CAF+PRF или помеѓу CAF+PRF и CAF+CTG. За вредноста на KTW постои гранична статистичка разлика во првата група и никаква во втората група. Вредноста на RD и во првата и во втората група нема никаква сигнификантна разлика 6 месеци постоперативно, само во два труда покажува статистички сигнификантно зголемување во корист на PRF групата во однос на изолирана CAF-техника, 6 месеци постоперативно, а во една студија покажала намалување на вредноста на RD во само CAF групата. Нотирано е сигнификантно подобрување на постоперативната болка и ткивното заздравување при третманот со PRF. Овој недостаток од статистички сигнификантни разлики во интра и интергрупното компарирање на добиените вредности е основа на заклучокот на овој ревијален труд, а тоа е дека PRF е компаративна алтернатива на CAF во третманот на Miller I и II гингивални рецесии.

11. Проценка на ефектот на втората генерација тромбоцитно - збогатен фибрин - PRF, употребен самостојно или во комбинација на други конвенционални материјали, во засилувањето на периодонталната регенерација е темата на овој ревијален труд на авторите **Madi M** и **Ahmed M. Elakel** [97], во кој опфатени се 26 RCTs во периодот од 2009 до 2019 год. Добиените вредности покажале добивање на CAL, а редукција на PD при употребата на PRF во однос на другите техники. Резултатите индицирале на коронарно поставување на PRF во однос на маргиналната граница, при што настанало намалување на RD. Како материјал кој ја промовира регенерацијата, докажано е дека PRF го стимулира гингивалното сврзно ткиво и ја обезбедува експонираната коренска површина со fibronectin и vitronectin, кои се задолжителни за клеточната миграција - е заклучокот на нивната студија.

12. Наративниот преглед на авторите **Mijiritsky E** и сор., [98] преку сумирање на најинтересните трудови отпечатени во период од 1997 до 2020, претставува споредбена квалитативна анализа на трите генерации автологни тромбоцитни коцентрати PRP, PRF и CGFs овозможувајќи ажуриран преглед врз нивната еволуција, клинички резултати и индикации како и нивните предности и недостатоци. PRP се употребува во меко-ткивната и коскена регенерација како и во фацијалната рејувенација, каде како промотор на ткивното регенерирање на зрелата кожа, го наоѓа своето место како адјуванс на ласер терапијата. PRP ги намалува вредностите на PPD, а ги зголемува на CAL во временски период од 6 месеци. Потоа, неговото дејство значајно опаѓа, и ова е резултат од брзото и рано ослободување на GF. PRF најчесто се употребува во третирање на гингивалните рецесии, како самостојно средство или во комбинација со други материјали /графтови, во третирање на IBD и FL/FD, како и во синус аугментацијата при sinus-lift техниката. При употребата на PRF вредностите на клиничките периодонтални параметри сигнификантно се подобрени. Позната е и неговата примена во дермалната аугментација. CGFs најчесто се применува при коскената регенерација, исто така, го подобрува преживувањето и квалитетот на масните графтови. Неговата употреба заедно со CAF, при третман на максиларни гингивални рецесии, доведува до сигнификантно зголемување на вредностите на KTW и GT, но без сигнификантни разлики во

вредностите на RD, cRC и mRC во период 6 месеци постоперативно. Заклучокот на авторите е дека CTG е супериорен во однос на CGFs, преку подобрувањето на кератинизацијата на ткивото и неговата дебелина, по изведувањето на хируршките процедури за коренското препокривање.

13. Во ревијалниот труд на **Miron RJ, Zucchelli G** и сор., [136] анализирани се 39 хумани рандомизирани контролирани клинички студии заклучно со мај 2016 год., преку кои авторите се обиделе да ги прикажат сите клинички процедури во областа на стоматологијата каде се користи PRF, со цел детерминирање на регенеративниот/репаративниот потенцијал на PRF во подобрување на коскената и мекоткивната формација (IBDr, FDr, GR, GTR/GBR-socket preservation, Sinus lift augmentation/implant success rate). Авторите нашле дека во сите техники користени во периодонталната регенерација, PRF сам или во комбинација со други материјали, ја зголемува вредноста на CAL, а ја намалува на PPD, односно има статистички супериорни резултати во однос на другите користени материјали. Од 6 студии кои опфатиле компарација на PRF+CAF v.s CAF користени во мукогингивални хируршки процедури кај гингивалните рецесии, кај 3 од нив утврдена е сигнификантна разлика во вредностите на RC во однос на останатите 3, каде немало никаква статистичка значајност во резултатите помеѓу тест и контролната група. Четири студии компарирале CAF+PRF v.s CAF+CTG и тука не е пронајдена никаква статистички сигнификантна разлика во mRC. Сигнификантна зголеменост на mRC утврдена е кај техниката CAF+CTG+PRF во однос на CAF+CTG.

14. **Moraschini V** и сор., [151] во нивниот ревијален труд и мета анализа од 2016 год., ги евалуирале перформансите на PRF во однос на другите тераписки модалитети, при хируршки третман на Miller I и II гингивални рецесии, при што заклучиле дека додатната употреба на PRF, не довела до дополнително зголемување на вредностите на RC и намалување на CAL. Дополнително, установиле дека вредноста на KMW е сигнификантно поголема во субгрупата третирана со CAF+SCTG, компарирана со модалитетот CAF+PRF, во период поголем или еднаков на 6 месеци постоперативно. Резултатите од оваа мета анализа, укажуваат дека употребата на PRF не ги подобрува добиените вредности на RC,KTW и CAL кај плитките гингивалните рецесии, во однос на другите модуси на хируршкиот пародонтален третман.

15. Демонстрација на адитивните ефекти на L-PRF, употребен како додаток на хируршката техника CAF, при менаџирање на Miller I и II рецесии, е предмет на истражувањето во систематскиот преглед и мета анализата на **Panda S** и сор., [55] која вклучила 8 RCTs (паралелен и splith-mouth дизајн) со вкупно 167 пациенти и 470 со поединечни или мултипни гингивални дефекти со рецесија. Статистички сигнификантно зголемување на вредноста на GT е пронајдена кај тест групата, во третманот на поединечни рецесии, како и подобрување на резултатите за истиот параметар, но без сигнификантност, при коренското препокривање на мултипните рецесии во истата група. Значајно подобрување на вредностите на CAL и RD било присутно по употребата на техниката CAF+L-PRF во однос на соло CAF техниката.

Позитивен тренд во смисла на зголемување на вредноста на KTW/WKG, но без статистичка сигнификантност, исто така, била пронајдена во тест групата, особено при третманот на поединечните рецесии. Употребата на L-PRF+CAF, е поволна хируршка варијанта на коренското препокривање кај Miller I и II поединечни рецесии, и е условена од дополнителниот регенеративен потенцијал на L-PRF, е заклучокот на авторите во оваа студија.

16. Целта на оваа статија на авторите **Rucha Sh** и сор., [91] е да се изврши преглед врз најновите сознанија за тромбоцитните концентрати, нивните клинички апликации, биолошките активности, различните технички модификации како и нивната оптимизација, со најголем акцент врз PRF, како хируршки биолошки адитив. Централно место имаат биолошките механизми за засилување на способностите на PRF адитивите во процесот на регенерација и напредокот на PRF технологијата од неговите почетоци се до денес. Сите најнови научни достигнувања од областа на модификациите на протоколите за добивање на PRF, имаат за цел максимално да го потенцираат биолошкиот ефект и клеточната активност индуцирана од факторите за раст.

17. Компаративна евалуација и процена на ефективноста и предвидливоста на PRF мембраната (PRF-M) во однос на продолжената мрежеста сврзно - ткивна мембрана (extended mesh connective tissue graft (e-MCTG)), при хируршкиот третман на Miller I и II, мултипни соседни гингивални рецесии (multiple adjacent recession-type defects-MARD), е предмет на анализа на авторите **Uraz A** и сор., [11] Во оваа "split mouth" рандомизирана контролирана клиничка студија, опфатени се 15 пациенти со 106 букални гингивални рецесии, и извршена е квантитивна компарација на клиничките периодонтални параметри во и помеѓу тест (CAF+PRF-M) и контролните (CAF+e-MCTG) групи, на почетокот од студијата и по 6 месечно следење. Кај максиларни рецесии во двете групи биле постигнати следниве резултати - речиси сите рецесии постигнале cRC. Шест месеци постоперативно двата третмани постигнале значајни подобрувања во %RC. Двете групи резултирале со сигнификантна придобивка во однос на вредноста на CAL, 6 месеци post opp. ($p<0.05$), но без статистичко значење во разликите помеѓу двете групи. Нотирано било и намалување на вредноста на PPD по 6 месеци, но повторно разликата во и помеѓу групите и за овој параметар била несигнфикантна. Во однос на KTW, двете групи покажале сигнификантно зголемување на неговата вредност. Вредноста на RD/GR 6 месеци постоперативно, значајно се намалила во двете групи со статистичка сигнификантност внатре во групите и без значајност помеѓу групите. При третманот на мандибуларните рецесии ги добиле следниве резултати - вредноста на RD покажала забележителен пад, со статистичко значење помеѓу групите. Во двете групи вредноста на KTW се зголемила, со тоа што тест групата е супериорна во однос на контролната, со значителна статистичка сигнификантност во разликата. Со статистичко значење е и вредноста на % RC помеѓу двете групи, во корист на контролната (CAF+e-MCTG). Сигнификантно намалување на вредноста на GR е нотирана во двете групи, како и намалување на вредноста на CAL, но со сигнификантност само во компарацијата помеѓу групите ($p=0.002$). Заклучокот изведен од авторите во однос на предвидливоста и ефикасноста на нивните резултати,

асоцира промоција на еднаквост помеѓу овие два модалитети, со сите свои предности и недостатоци.

18. Рандомизираната клиничка студија на авторите **Kumar A** и сор., [53] изведена во периодот од 2013 до 2015 год., квалитативно и квантитативно врши компарација, дескрипција и евалуација на ефектите од употребата на автологните графтови PRF или CTG во комбинација со CAF, при третманот на Miller I и II гингивални дефекти. Во неа се опфатени 36 пациенти со 45 локализирани максиларни букални рецесии, кои се поделени во три групи: 1. CAF+PRF; 2. CAF+CTG; 3. само CAF, меѓу и во кои се врши компарација во однос на 3 и 6 месеци постоперативно променетата вредноста на клиничките периодонтални параметри. Во однос на вертикалната димензија на рецесијата VGR/RD најдобри резултати покажала првата група со 74,4% коренско препокривање, втората со 58% и третата со 53,3%. %CRC вредноста изнесувала 60%, 20% и 27% за трите групи соодветно. Статистички сигнификантно зголемување на вредноста на GT, имало во втората група, додека во останатите две разликата била несигнификантна. Сигнификантно намалување на вредноста на PPD е забележано кај првата група, додека пак кај втората и третата група, промените биле несигнификантни. Исто така, статистички значајна промена имало и во вредноста на CAL, во полза на експерименталната група (CAF+PRF) во 3-от и 6-от месец на постоперативните мерења, додека пак втората експериментална група (CAF+CTG) покажала значајна разлика во вредноста на CAL, само во однос на контролната, трета група (CAF-alone), 6 месеци post opp. Подобрувањето на вредноста на CAL се смета дека потекнува од резултатите на % CRC, кои пак се условени од коронарната диспозиција на CAF. Подобрувањето на вредноста на KTW во сите групи, условена е од тенденцијата на мукогингивалната граница да се реетаблира на својата оригинална позиција -демаркација на базалната коска со алвеоларниот продолжеток, кое води кон добивка на кератинизирана мукоза [108]. Врз основа на резултатите добиени во оваа студија, авторите се произнеле со мислење дека иако за CTG сè уште стои ставот “златен стандард”, во третманот на овој вид рецесии, PRF да не се смета за помалку од алтернативен материјал, особено во однос на придобивките за %CRC како и прифаќањето од страна на пациентот.

19. Оваа рандомизирана, контролирана, едностранo слепа “split mouth” студија, на авторите **Shivakumar** и сор., [152], опфатила 10 пациенти (18-45 год.), со вкупно 20 рецесии, билатерално по една кај секој пациент. Целта на оваа нивна компаративна студија, е да изврши евалуација на ефектот на PRF како адитив на CAF, при третманот на изолирани билатерални гингивални рецесии Miller I и II**,** преку компарација на вредностите на клиничките параметри, помеѓу две техники: (PRF+CAF) оперативно поле A- тест група и (solo-CAF)- оперативно поле B- контролна група. Шест месеци постоперативно %CRC во A- групата изнесувала 74% додека, пак во B-групата, вредноста изнесувала 67.5%. Сите групи покажале значајни подобрувања во вредностите на сите мерени периодонтални параметри, но без статистичка сигнификантност. Единствена статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи била утврдена за вредноста на GTh/MTh (дебелина на гингива / мукоза), 3 и 6 месеци постоперативно, и тоа во тест групата (1,58 mm) во однос на контролната група (1,31

mm), 6 месеци по интервенцијата. Во однос на вредностите на PPD, KTW и CAL, авторите не нашле значајни разлики помеѓу групите. Бидејќи CAF е лимитиран, во однос на зголемување на вредноста на KTW која е од исклучително значење за % CRC, тој сам по себе е недоволен за одржување долгорочни стабилни постхируршките резултати. Затоа сублиматот на оваа студија, е дека PRF како дополнување на CAF техниката, дава супериорни резултати во однос на добивката на %CRC, но и додатни бенефити во однос на CAL и KTW вредностите, при третманот на овој вид гингивални дефекти.

20**.** Евалуација на безбедноста и ефикасноста од употребата на L-PRF мембраните, како замена на CTG во третманот на гингивалните рецесии Miller I и II, со HGR/RD не помала од 3 mm, е предмет на истражување во студијата на авторите **Tunali M** и сор., [153] Во оваа студија изведена од јуни 2009 до август 2011, учество зеле 10 пациенти со вкупно 44 билатерални мултипни рецесии на соседни заби, од кои 22 биле третирани со CAF+L-PRF и 22 со CAF+CTG. 12 месеци постоперативно % RC изнесувал 76,63% и 77,36% во тест и контролната група, соодветно. Авторите сугерирале дека, L-PRF за овој вид рецесии поголеми од 3 mm, може да биде алтернативен графт материјал, без потреба од дополнителна хируршка интервенција.

21. Авторите **Collins R, J** и сор., [154] во нивната рандомизирана Split-mouth студија изведена врз 10 пациенти со локализирани поединечни Miller I и II гингивални рецесии во двете вилици, извршиле компарација на вредностите на GR (p=0.63), PPD (p=0.67) и GT/VSTT. Како заклучок го извеле следново - не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу вредностите на гореспоменатите клинички параметри при интергрупната споредба, односно помеѓу вредностите измерени во тест-(PRF+CAF) и контролната - (CTG+CAF).

22. Во рандомизираната контролирана клиничка студија на **Sonam Mufti** и сор., [155] изведена на 32 поединечни Miller I рецесии, извршена е компаративна евалуација на клиничките периодонтални параметри (VGR, CAL, KTW/HKT (height of keratinized tissue) и VSTT/TKT (thickness of keratinized tissue) во и помеѓу тест групата 16 гингивални рецесии третирани со (PRF+CAF) и контролната група 16 изолирани рецесии подлегнати на хируршки третман со (CTG+CAF). Сигнификантни промени се добиени во вредностите во тест (PRF+CAF) групата во смисла на зголемување на вредностите на CAL, KTW/HKT- height of keratinized tissue и VSTT/TKT додека пак во истата група добиле намалување на вредноста на VGR. Во контролната група (CTG+CAF) нема статистички значајна промена на вредностите на CAL и KTW/HKT, но најдена е сигнификантна промена во правец на зголемување на вредноста на VGR и VSTT/TKT. При интер-групната компарација, сигнификантна промена имале само вредностите на CAL и VSTT/TKT.

23. Евалуација на влијанието на бројот на употребените PRF мембрани во однос на добиените вредности на клиничките периодонтални параметри, е предмет на истражувањето кои го извеле **Culhaoglu R** и сор., [156] во нивната рандомизирана контролирана клиничка студија, спроведена врз 22 испитаника со 62 изолирани поединечни Miller I рецесии во двете вилици. Тие извршиле процена на влијанието на

дозата (слоевите/бројот) на PRF мембраните во двете тест групи кои користеле PRFx2+CAF (тест-група 1) и PRFx4+CAF (тест-група 2) оперативна техника преку компарација помеѓу нив, како и споредба со третата контролна група во која пациентите биле подлегнати на CTG+CAF оперативна процедура. Се извела компаративна евалуација на добиените вредности, на клиничките периодонтални параметри 1, 3 и 6 месеци постоперативно. Вредноста на VGR/GR била слична кај сите групи 1 месец постоперативно, но овие вредности значително се зголемиле кај тест-групата 1 во последователните месеци, а сигнификатно се намалиле во тест-група 2 и контролната група ($p<0.05$). Во целиот период постоперативно, вредноста на PPD/PD била слична кај сите групи без статистички сигнификантна разлика ($p>0.05$). Зголемувањето на вредноста на KTT/VSTT била сигнификантно поголема ($p<0.05$) во контролната група во 3-от и 6-от месец постоперативно отколку во тест-групите. Додека пак, вредноста на KTW била статистички сигнификантно зголемена во контролната група 3 месеци постоперативно, а пак 6-тиот месец постоперативно, значително зголемување се појавило и во тест-група 1, каде се користеле 2 слоја на PRF мембрана. Иако иницијално вредноста на CAL била слична во сите групи, повисоки вредности на крајот од испитувањето се добиле во контролната CTG група и во тест-група 2, каде се користеле 4 слоја на PRF мембрана.

24. Авторите **Macedo lunes, C, T** и сор., [157] во нивната split-mouth рандомизирана клиничка студија изведена на 14 пациенти, извршиле евалуација на успехот на коренското препокривање, преку компарација на вредностите на периодонталните параметри мерени пред и постоперативно, при употреба на двата оперативни мукогингивални хируршки модалитети PRF v.s. CAF, во третманот на билатерални максиларни Miller гингивални рецесии. Авторите не наишле на сигнификантни разлики во вредностите на GR/RD, PPD/PD, CAL и GT помеѓу групите, мерени постоперативно. Статистички значајна разлика утврдена е само во вредноста на KTW и тоа во групата подлегната на третман со PRF. Додека пак, вредностите на GR/RD/VR сигнификантно и сукцесивно се намалувале во двете групи во постоперативниот период при што пониски вредности биле нотирани кај CTG групата испитаници.

25. Систематскиот ревијален труд изграден од повеќе рандомизирани клинички студии, изведени на вкупно 390 пациенти (606 изолирани рецесии) на авторите **Amine K** и сор.,[158] ја прикажал клиничката ефикасност на алтернативните методи во хируршкиот третман на Miller I рецесиите, преку компарација на добиените пародонтални вредности, при употреба на различни материјали со ист метод на работа-CAF оперативен модус. Еден од алтернативните материјали е и PRF автологно тромбоцитниот концентрат комбиниран со CAF. Добиените вредности на CRC и RecRed (recession reduction) укажуваат на сличност со вредностите на овие параметри мерени кај CTG+CAF хируршкиот третман. Но, сепак авторите ја акцентирале хетерогеноста во резултатите добиени за овој хируршки протокол во клиничките студии на оваа мета анализа, кои се должеле на разликите во методите на центрифугирање и количините - бројот на употребените мембрани, што довело до ограничување во интерпретација на податоците.

26. **Ucak T, O** и сор., [159] во нивната контролирана рандомизирана клиничка студија која вклучила 72 испитаници поделени во две групи, тест група (CAF+CTG+i-PRF) и контролна (CAF+CTG) група, извршиле клиничка евалуација на влијанието на течниот/инјекционен i-PRF во хируршкиот третман на Miller I рецесиите, преку компарирање на вредностите на некои од периодонтални клинички параметри. Добиените резултати укажале на статистички сигнификантно намалување на вредноста на GR/RD и значајно зголемување на KTW кај испитаниците во тест групата (CAF+CTG+i-PRF).

27. PRF- како адјувант, е главен фокус на иследувањата кои ги извршиле авторите **Keceli G, H** и сор., [160]. Во нивната рандомизираната паралелна контролирана клиничка студија изведено е евалуирање на адјувантниот ефект на PRF во третманот на Miller I и II букални рецесии, преку компарирање на вредностите на периодонталните параметри мерени пред и постоперативно во двете групи: контролна-група CTG+CAF и тест-група CTG+PRF+CAF извршена врз 40 испитаници. Сличните предоперативни вредности на VR и CAL во двете групи, статистички значајно се намалиле (P<0.001) постоперативно без интергрупни сигнификантни разлики. Вредноста на PPD не покажала речиси никакви промени ниту пред и постоперативно, во меѓугрупното или интрагрупното компарирање. KTW сигнификантно се зголемила (p<0.001) во двете групи 1 месец постоперативно, но во понатамошниот временски период, нејзините вредности остануваат стабилни. Никаква инергрупна сигнификантност не е нотирана во целокупниот временски период. Вредноста на TT (tissue thickness) покажала статистичка сигнификантност во нејзиното зголемување (p<0.001) при компарирање помеѓу групите како и значајно зголемување на самите вредности на TT (p<0.05) во тест-групата CTG+PRF+CAF. Следствено на добиените резултати, авторите дошле до заклучок дека PRF како помошно средство, незначително го зголемува ефектот на веќе општоприфатен златен стандард CAF+CTG, со исклучок на предноста во однос на зголемување на вредноста на TT кај групата во која е користен и PRF.

3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

Хипотеза 1: *PRF е еднаква или приближно еднаква алтернативна замена на CTG во третманот на Miller I и II рецесиите.*

Хипотеза 2: *Предностите и недостатоците на PRF, евалуирани од аспект на cost-beneffit спрегата, недвосмислено укажуваат на неговата апликативна вредност како примарен модалитет на третман, во сите случаи на плитки мекоткивни рецесии, со KTW ≥2.5 mm, RD≤4 mm и GT ≥1.5 mm.*

Хипотеза 3: *Акцелерацијата на ткивното зараснување (wound healing) по употребата на PRF во третманот на локализирани гингивални рецесии, е водена од васкуларниот одговор (рана неоангиогенеза и реваскуларизација) - модусот преку кој PRF ја регулира ткивната регенерација.*

Хипотеза 4: *Преку потенцирање/зајакнување на мекоткивното и коскено зараснување (wound healing), во кое есенцијална улога има васкуларизацијата на графтираното подрачје, PRF има непосредна улога и во предвидливоста за долготраен успех и стабилност на графтот, а со тоа станува потенцијален графтинг-материјал, во третманот на гингивалните рецесии.*

Хипотеза 5: *Имуномодулаторниот ефект на PRF, значително го намалува степенот на постоперативната инфламација во зоните третирани со овој автологен концентрат.*

4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

Оваа кохортна проспективна студија се изведуваше на Клиниката за орална хирургија и имплантологија, при УСКЦ ″Св. Пантелејмон” во Скопје во соработка со Институтот за патолошка анатомија при Унивезитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје.

Централниот концепт на оваа студија, PRF – втора генерација тромбоцитно збогатен фибрин, е предмет на истражувањето во овој труд, во кој преку испитување и компарирање на добиените вредности на клиничките параметри и резултатите добиени од хистоморфометриските и имунохистохемиските иследувања, при хируршкиот третман на локализираните гингивални рецесии (Miller 1 и 2) со апликација на тромбоцитно збогатен фибрин (PRF) споредбено со субепителијалниот сврзно-ткивен графт (SCTG)-gold standard, ќе утврдиме и докажеме дека PRF е еднаква или приближно еднакво добра алтернативна замена за SCTG, во третманот на класите Miller I и II локализирани гингивални рецесии.

4.1. МАТЕРИЈАЛ

Оваа студија вклучи 60 испитаници од обата пола индицирани за мукогингивална хируршка корекција на гингивална рецесија, со комбинација од две техники: (CAF+PRF) - тест- група и (CAF+CTG) – контролна група. Инклузивни критериуми кај испитуваната група беа: возраст од 18 до 60 години, здрави пациенти (ASA I и II, American Society of Anesthesiologist), отсуство на акутни заболувања, пациенти со локализирани поединечни унилатерални или билатерални рецесии Miller класа I и II на кои било заби во двете вилици, пациенти со идентификувана цементно-емајлова граница, испитаници кои го разбираат значењето на интервенцијата и кои може да одговорат на последователните контролни иследувања. Ексклузивни критериуми (општи/системски) за исклучување од испитувана група беа: пациенти на антикоагулантна терапија, пушачи (повеќе од 10 цигари на ден), зависници од дрога, пациенти со коагулопатии, кардиоваскуларни заболувања, хепатални нарушувања, малигнитети, хемотерапија, имунодефициентни состојби, бремени жени и доилки. Локални ексклузивни критериуми беа следниве: пациенти со лоши навики и незадоволителна орална хигиена, мобилни заби, авитални заби, локални знаци на инфекција (крвавење, црвенило, болка, оток), присуство на реставративни полнења во ареата која ќе се третира, гингивална дебелина (GT) $\leq$ 0.8 mm, ширина на кератинизирана гингива KTW < 2 mm, инсуфициентна дебелина на палатинално ткиво $\leq$ 2.5 mm (за припадници на контролната група). Сите пациенти потпишаа анкетен прашалник како и формулар за информирана согласност (Inform consent), согласно Хелсиншката декларација (1998/2008-ревидирана) и истовремено беа запознати со протоколот на студијата, кој претходно беше одобрен од Етичката комисија на институцијата (одлука бр. 02-1582 од 07.06.2022 год,). Протоколот ја објасни разбирливо и едноставно целата постапка која му следеше на пациентот, како и

евентуалните предоперативни подготовки / Etiotropic Phase (иницијална терапија - фаза 1). Неколку седмици предоперативно во неколку наврати се вршеше механичка деконтаминација на средината, чистење меки и тврди наслаги и обработка на пародонталниот џеб (Scalling and Root Planing-SRP), со цел да се намали конвекситетот на забот, заради минимализирање на аваскуларната зона под графтот [153]. Забите индицирани за хируршки третман механички се чистеа со абразивна паста, а потоа се полираа со гумички и се даде совет за правилно одржување на оралната хигиена (четкање на забите-модифицирана Stillman-ова техника), се со цел поголема биокомпатибилност на оперативното поле со материјалот со кој ќе се интервенира [3]. Се отстрануваа евентуалните предвремени контакти (трауматска оклузија) и се влијаеше врз елиминација на лошите навики, етиолошки асоцирани со рецесијата [40]. Непосредно пред интервенцијата пациентот ја плакнеше устата со 10 ml/0.05% cetylpyridinum chloride, а однадвор се пребришуваше со 10% Betadine-povidone iodine. Сето ова беше од голема важност, за значително намалување на евентуалната постоперативна контаминација. Постоперативниот протокол се состоеше од: вклучување антибиотик (Tbl. Metronidazole, à400, S:3x1) кој се ординираше 3 дена пред интервенцијата и 7 дена потоа. Се даваа инструкции за одржување на оралната хигиена, апликација на ладна облога во предел на оперираното подрачје во траење од 48 часа, како и консумација на ладна, течна и кашеста храна во текот на првата недела. Поради потешкотии и болка при одржување на оралната хигиена, во првите 2-3 недели по интервенцијата, се препорачуваше да не се четкаат забите во третираното подрачје, туку само да се врши испирање со хемиски агенси – антисептик (cetylpyridinum chloride 0.05% 2,3 x 1 мин), кој делува како бактерицид и е златен стандард во хемиската контрола на бактерискиот биофилм [3]. Забите во оперативното поле пациентите ги чистеа со котон пелети, нежно отстранувајќи го мекиот дентален плак, одбегнувајќи четкање, се до вадење на сутурите по 3 недели. Четкање со четкички со ултра меки влакна беше препорачана по истекот на првиот месец. За контрола на болката се ординираа нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs) по потреба, како и 1 час пред самата интервенција. Исто така, се ординираше и Vit D3 á2000 IE S:1x1, во времетраење од 4 до 6 месеци. Знаејќи за влијанието на микроорганизмите во егзацербација на имуните и инфламаторните процеси на гингивата, влијанието на адекватната бактериска контрола пред и постоперативно беше од енормна важност за понатамошниот клинички тек [3].
Испитаниците беа поделени во две групи: контролна група третирана со SCTG и испитувана (тест, експериментална) група третирана со PRF, и кај секој еден од нив, поединечно му беа изведени клинички и параклинички иследувања, во точно пропишани временски термини. Од варијациите на тераписките модалитети, оваа студија опфати интервенирање во зоната на поединечните рецесии, со дизајн на коронарно позициониран флап (CAF) во full-spit-full техника во комбинација со:

1. CAF + сврзно-ткивен графт (SCTG – subepithelial connective tissue graft) и

2. CAF + II генерација на тромбоцитно забогатена плазма, A-PRF и I-PRF (Choukroun и сор., 2004 год.).

4.2. МЕТОДИ

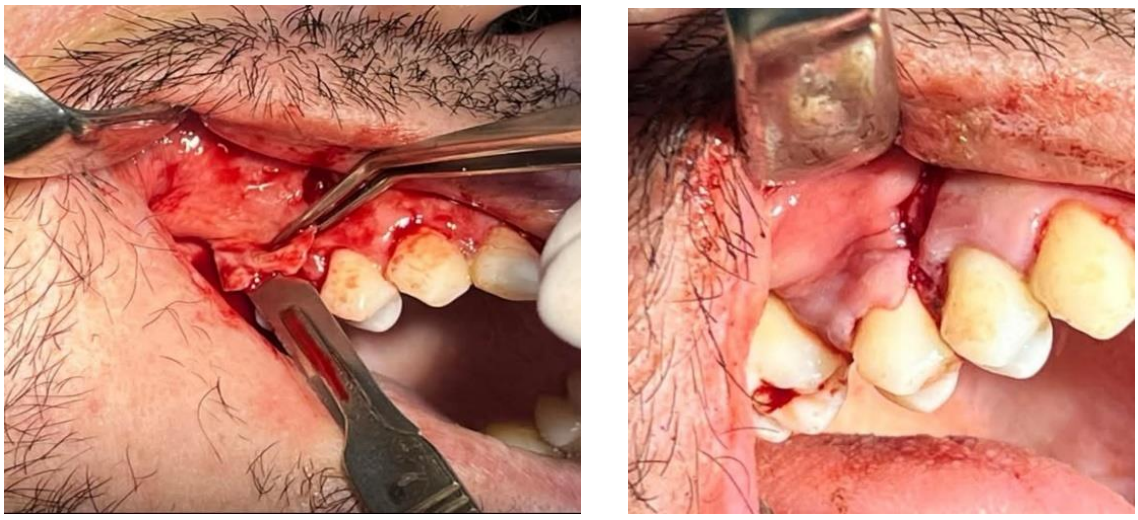
4.2.1. Хируршки протокол:

4.2.1.1. CAF- coronally advanced/displaced/positioned flap)

Дизајнот на флапот, се состоеше од сулкусна инцизија на забот со поединечна рецесија, која се спојуваа со хоризонталните инцизии во предел на соседните интердентални папили. Мезијалната и дисталната хоризонтална ивица започнуваа од базите на анатомските папили на соседните заби се до CEJ на забот со рецесија, и нивното позиционирање од врвот на папилите до маргиналната гингива на афектираниот заб, е еднаква на збирот од RD+1mm, без да се повреди интегритетот на маргиналниот раб на соседните заби (методот на de Sanctis & Zucchelli, 2000 год.) [161]. Овие хоризонтални инцизии се спојуваа со двете закосени вертикални инцизии и продолжуваат благо, дивергентно накај алвеоларната мукоза на фундусот/форниксот, преминувајќи ја мукогингивалната граница, при што во коронарно-апикален правец се доби трапезоиден парцијално дебел флап во *split-full-split* техника. Создадените хируршките папили од хоризонталните инциизии и сулкусната инцизија, понатаму се подигаа во split-техника движејќи го скалпелот паралелно на коренот од забот, при што се зачувуваше периостот на коската, кој во иднина ќе игра главна улога, во реваскуларизација на флапот и графтот. Додека пак, над експонираниот коренски дел, како и 3-4 mm апикално од проекција на коскената дехисценција, се подигна флап во полна дебелина со помош на периостален елеватор, започнувајќи од сулкусната инцизија на забот со рецесија надолу кон апикално.



Слика 4. Дизајн на CAF



Слика 5. Split-full-split техника

И повторно во парцијална дебелина, во мекото ткиво во пределот на релаксирачките вертикални закосени инцизии, со скалпелот паралелен со коскената површина над периостот, се продолжува со подигнување на флапот во split-техника [53]. Подигнувањето на флапот во парцијална дебелина во предел на папилите овозможува зачувување на дебелината на ткивото, а латерално од апексот се создаваат услови за олеснување коронарно поставување на флапот, но исто така, на овој начин се овозможува и зачувување на периосталните структури како и стабилност на флапот по репозиционирањето [162]. Коронарното репозиционирање на флапот, кое е еден од факторите за понатамошното успешно коренско препокривање, се обезбедуваше со елиминирање на сите мускулни инсерции во дебелината на флапот, кои се причина за тензија. Ова се изведуваше со скалпел под самата слузокожа, со движења кои беа паралелни со надворешната површина на мукозата, т.н. површински инцизии-(superficial incisions) како и со длабоките инцизии (deep incisions) кои беа над периостот, а паралелни со коската, во латерален и мезијален правец од апексот на забот како и каудално, со цел добивање на што поголема мобилност на флапот [53]. На овој начин овозможивме добивање на гореспоменатиот split-full-split – флап како и на реципиент местото, односно васкуларно сврзно-ткивното лежиште, каде ќе се постави еден од автотрансплантантите/графтови. Синергистичката релација помеѓу двете инволвирани ткива - реципиентната ложа (васкуларно-сврзноткивното лежиште) и графтот/флапот и нивното крвоснабдување е од исклучителна важност во процедурите на коренското препокривање [163]. Иницијалната дебелина на флапот е предвидлива варијабла за долготрајното одржување на постигнатата коренска препокриеност [15,52]. Треба да се земе предвид фактот дека токму таа почетна дебелина и дизајнот на флапот влијаат врз микроциркулацијата на сврзното ткиво, како и дека самото интерпонирање на PRF може да делува рестриктивно на колатералната циркулација, којашто е есенцијална за реваскуларизацијата и заздравувањето [53,139]. Во однос на тензијата на флапот, сугерирано е дека тензијата е обратнопропорционална со намалувањето на рецесијата [164]. Ослободување на флапот, односно флап без тензија е еден од круцијалните фактори во периодонталниот хируршки третманот на гингивалните рецесии. Помала тензија на флапот пред сутурирање во ранг (од 0 до 0,4 g) фаворизира поголем % на CRC, додека пак поголема тензија (од 4 до 7 g) е асоцирана со понизок % на CRC [164].



Слика 6. Деконтаминација со 24% EDTA



Слика 7. Кондиционирање со Doxicycline

Експонираната коренска површина механички се обработуваше со грејс кирети (Gracey Curretes), а потоа и со дијамантски борер, на кој начин се изврши дебридман на оголените коренски површини (Слика 8 и 9 во Прилог). Понатаму се кондиционираше со 24% EDTA во времетраење од 2 min., а потоа се третираше и со концентриран раствор на Doxycycline (2 min.) (Слика 10-13 во Прилог). Други пак автори како начини на кондиционирање користат ласери или EMD (enamel matrix derivate), но речиси секогаш помалку инвазивната и поедноставната е метод на избор [165].

4.2.1.2. SCTG - subepithelial connective tissue graft

Сврзно-ткивниот автографт се харвестираше по апликација на анестезија (3% Scandonest во вид на плексус анестезија, со помош на карпул шприц) од палатиналната страна на пациентот со скалпел бр. 15. На растојание од 2 до 3 mm од маргиналната гингива, се направи рез до периост кој потоа се насочи паралелно во однос на поставеноста на забите. Со паралелната поставеност на скалпелот кон надолжната оска на забите, се избегна повреда на a. palatina, а воедно се направи одвојување на сврзното ткиво од периостот и од епидермисот во должина која е потребна за местото на графтуваање. Инцизијата која е паралелна со забниот лак не треба да е оддалечена од маргиналната гингива повеќе од 10 mm, а пак дисталната граница на таа инцизија, не треба да ја преминува мезијалната страна на максиларниот прв молар [53].





Слика 8 А и Б. Харвестирање на FGG од tuber maxillae

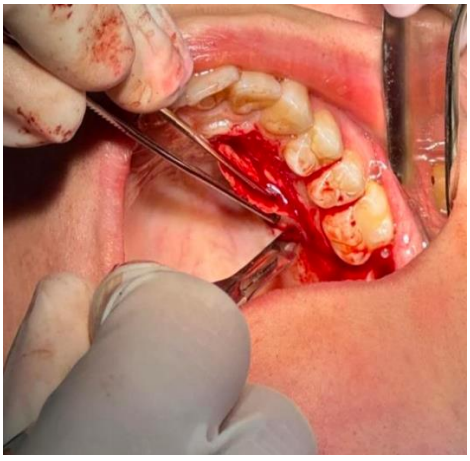


Слика 9. Харвестирање на FGG од палатум



Слика 10. Деепителизација на FGG

Анатомски и хистолошки гледано, палатиналното меко ткиво околу првиот премолар е најволуминозно и содржи најмногу масно и жлездено ткиво и на тој начин се обезбедува адекватен волумен на графтот, со фокус врз квантитетот на харвестираното ткиво [166], но неретки се случаите на исфрлање ваков тип трансплантат. Примарно донор место за обезбедување на графт за третман на рецесиите е делот од палатумот од вториот премолар до вториот молар, со акцент врз квалитетот бидејќи lamina propria содржи помалку масно и жлездено ткиво, а превалентно е присуството на матуриран колаген со густи колагени влакна (Слика 14-22 во Прилог). Дебелината на CTG, потребно е да биде во рамките на 1.0-1.5 mm [146]. Zuccelli и сор., сметаат дека висината на ова колаген богато ткиво покриено со ортокератинизиран епителиум не мора да е поголема од 4 mm, бидејќи неговата функција не е да ја препокрие рецесијата, туку да го стабилизира CAF [167] и крвниот коагулум, што е клучен фактор во превенирање на намалувањето/контракцијата на маргиналната гингива и унапредување на мекоткивниот реаттачмент [42]. SCTG може да се харвестира со 1, 2 или 3 инцизии или како FGG со 4 инцизии, кој потоа мора да се деепитализира, отстранувајќи 1-2 mm епител, исто како и FGG земен од tuber maxillae, кој пак се зема со елипсовидна инцизија зад туберот на максилата, а потоа се засекува на средината од внатрешната страна за да се добие поголема ширина. Добиениот графт ако е екстендиран, внимателно се крои според големината на реципиент местото и се отстранува евентуалното масно ткиво на него со помош на хируршките ножици Castroviejo. Добиените ранливи површини (палатинално или во регијата на tuber maxillae) – донор места, се секундарни оперативни полиња и примарни причини за болка, крвавење и постоперативен дискомфорт. Тие кај FGG можат да се препокријат со некоја од колагените мембрани, Gelastip, Solcoseryl, PerioPac, PRF мембрана/фибрински завој (PRF enriched palatal bandage) [168,169], и преку нив да се постават “W” сутури со техника на заклучување, или пак, да се аплицира акрилен лепак (Periacryl), кој врши коагулација на донор местото.



Слика 11. Харвестирање на SCTG од палатум



Слика 12. Заклучувачки “W” сутури



Слика 13. Деепителизација на папили



Слика 14. Сутурирање на SCTG

Кај SCTG, епителот на палатиналниот флап од донор местото, треба интимно да налегне врз периостот за да се намали големината на крвниот коагулум и да се постигне реваскуларизација на ткивото. Заради овие причини, контраиндицирано е поставување поединечни сутури, поради појава на дехисценција и некроза на флапот, туку потребно е поставување на гореспоменатите "W" сутури. При хируршка манипулација на сврзно-ткивниот графт, односно при негово позиционирање се врши екстензија над CEJ граница најмалку за 3 mm и минимално мезиодистално [148]. Можноста да се остави SCTG експониран 1/3 па дури и ½, како негова предност, дозволува флапот во услови на недостаток од ткиво или тензија да не се позиционира премногу коронорно, за разлика од PRF- кој наложува коронарно поставување на флапот максимум 1 mm над CEJ поради побрзата ресорпција на експонираниот PRF [170]. Постоперативната локализација на GM-маргиналната гингива влијае врз веројатноста на CRC-комплетното препокривање на коренот [171]. Колку покоронорно е поставена GM, толку поголема е веројатноста да се постигне CRC. Поставеност на GM ≥2 mm над CEJ =100% CRC [172]. Автографтот го фиксиравме со ресорптивен конец Vicryl (5-0) со поединечни сутури или хоризонтален душек шев за соседното меко ткиво апикално и вертикален душек шев за деепителизираните папили.

4.2.1.3 A-PRF – Advanced platelet-rich fibrin

Хируршката манипулација на **A-PRF** мембраната вклучуваше неколку фази. Со венепункција се колектираше 20 ml венска крв од антекубиталната вена, користејќи го Vacutainer системот, во 2 стерилни пластични со стакло обложени вакуум патентирани епруветии (A-PRF), без антикоагуланси или цитрати. Целата манипулација беше брза, и веднаш по земањето крв, епруветите се центрифугираа според протоколот на **Dr. Choukroun од 2004 год.**, кој се

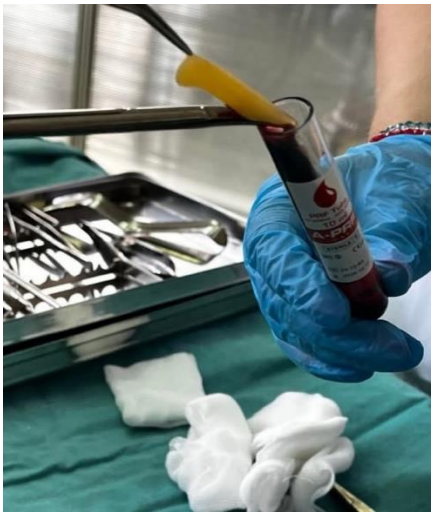


Слика 15. A-PRF

карактеризира со помала брзина на центрифугирање, но подолго време (**1300 rpm/8 min**), во специјално дизајнирана центрифуга - **BIOBASE LC-H4K,** Biobase, Jinan, Shandong, China.



Слика 16. BIOBASE центрифуга.



Слика 17. Добивање фибрински чеп

По завршување на центрифугирањето, епруветите се поставуваа на лабораториски сталак, а потоа се оставаа да отстојат 5 min. отворени и покриени со газа. Со анатомска пинцета се вадеа добиените 2 фибрински чепа од епруветите, потоа со хируршка ножица им се отстрануваше долниот црвен дел и се оставаа само деловите од нив кои се најблиску до buffy coat-от (делот од 1 mm - најбогат со Tr) [91]. Понатаму, манипулацијата беше мануелна или механичка [149]:

- Механичката се вршеше со користење на PRF-box-от, каде двата добиени тромбоцитни чепови се стават врз металната решетка и се потиснуваат со друга рамна метална плоча за да се истисне серумот, со што на плочката остануваа залепените мембрани. Вака добиените мембрани се превиткуваа за да се добие потребната дебелина од 2 mm, но само ако реципиент местото е поголемо, односно ако не можеме да ја постигнеме саканата дебелина, само со нивно позиционирање една врз друга;
- кај мануелната техника, ова истиснување на серумот се вршеше рачно, врз газа и повторно ако има потреба се превиткуваат мембраните.

Брзото маневрирање со мембраната е единствениот начин да се добие клинички корисен PRF чеп [11]. Некои автори сугерираат пред поставувањето на PRF мембраната, реципиент местото да се исплакне со физиолошки раствор (0.9% NaCl) [53].



Слика 18. Механичка манипулација со PRF box

За разлика од SCTG, PRF-мембраната при нејзиното позиционирање во сврзно-ткивното реципиент лежиште, коронарно се поставува најмногу 1 mm над CEJ, и поради евентуалната ресорпција на експонираниот PRF, таа треба целосно да биде покриена со флапот. Поставувањето на PRF мембраната го спречува раното инвагинирање на епителните агли и на тој начин служи и како механичка пречка која спречува епителна инфилтрација. Мембраните се поставуваа една врз друга (ако имавме доволна дебелина) и заради нивното атхезивно својство, тие не се сутурираа, туку нежно се фиксираа под мезио-дисталните граници на реципиент местото, кои претходно внимателно во ширина од неколку mm, ги одвоивме од својата основа, во ниво над периост. На овој начин PRF-мембраните практично се "заглавуваат" во апроксималните граници на своето лежиште. Создавањето крвни садови настанува во првите 24 часа по интервенцијата, Choukroun & Simonpieri, [173] и е круцијално за комплетен успех.





Слика 19. Позиционирање на PRF мембраната.
Слика 20. Sling сутура
Слика 21. Поединечни сутури на релаксирачките инцизии

- Репозиционирањето и сутурирањето на флапот над двете варијанти на автологни графтови беше идентично. Флапот се позиционираше коронарно и неговата маргинална ивица завршуваше на емајлот, односно 1 mm или колку може покоронарно над емајлово-цементната граница. Најдобри клинички резултати во однос на коренската препокриеност се добиваат кога по подигнувањето на флапот, тој налегнува слободно и така е пасивно адаптиран врз експонираните забни корени или мембрани, за што се говори во ангиографската студија на Mormann и Ciancio, 1977 год. [174].


Слика 22. Сутурирање на флапот


Слика 23. Изглед на ткивото 2 недели постоперативно

За да се овозможи брза реваскуларизација на трансплантатот, односно да се обезбеди преживување на графтот, неопходно е да се воспостави интимна врска помеѓу него и васкуларно-сврзноткивното лежиште [86]. Круцијална улога во периодонталната регенерација има одржувањето на просторот помеѓу експонираната коренска површина и пасивно адаптираниот флап/мембрана, при што се овозможува миграција на прогениторните клетки и нивна понатамошна диференција во цемент и PLCs [175]. Така прилепениот флап се сутурира со нересорптивен конец Polypropilen (5-0) со хоризонтална sling suture (едностранa, двостранa или модифицирана) поединечно околу секој заб со рецесија, како и со поединечни сутури за соседното меко ткиво и претходно деепителизираните интердентални папили. Самиот процес на деепителизирање на интерденталните анатомски папили, се врши со специјални микрохируршки ножички или нежно со дијамантски борер. Со оваа постапка ние создаваме еден дел од сврзно-ткивното лежиште, што во иднина ќе ги стабилизира новодобиените хируршки папили [162]. На крај аплицираме нежен притисок индиректно/однадвор врз оперативното поле во траење од 3 мин., со цел намалување на дебелината на крвниот коагулум [71]. Во однос на сутурирањето, една од главните тешкотии во периодонталните хируршки процедури е менаџирањето на гореспоменатата резидуалната флап-тензија по неговото поставување, која најчесто се компензира со сутури под притисок, кои се јатрогена грешка на терапевтот, и доведуваат до оштетување на преостанатиот интактен васкуларен систем намалувајќи ја пермеабилноста на крвните садови, а со тоа индиректно ја отежнуваат неоангиогенезата која е главен двигател на ткивното зараснување во целост [176].



Слика 24. Компресивен завој

4.2.1.4 I-PRF – Injectable platelet-rich fibrin

Liquid-injectable PRF – го добиваме со центрифугирање на 20 ml венска крв по протоколот на **Dr. Choukroun – 2004,** на **700 rpm/3 min** во специјално дизајнирани за овој протокол, пластични туби без никаква облога, I-PRF епруветi. По завршеното центрифугирање на двете I-PRF епруветi, во нивниот горен дел/врвот се забележува светло-жолта течност, т.н. супернатант, кој се аспирира и се користи како инјектабилна форма на тромбоцитен концентрат.



Слика 25. Аспирирање на супернатантот

Овој вид течен концентрат го употребувавме на крајот од интервенцијата, по сутурирањето на флапот, на начин што во неколку наврати во околното ткиво, во непосредна близина на флапот, правевме нежни убоди со истовремено депонирање мали количини од концентратот. Ова депонирање го изведувавме со игла со мал дијаметар, мезијално и дистално од флапот во околното ткиво, како и на базата на двете папили на третираниот заб. На овој начин ние повторно внесувавме концентрирани количини на фактори на раст, кои дополнително ќе го потенцираат и забрзаат "wound healing-от" на ткивото, што е резултат од биолошките особености на оваа генерација тромбоцитни концентрати, преку манифестирање на своето ангиогенетско, регенеративното и антиинфламаторното дејство. Сосем на крајот, со остатокот од I-PRF-от, нежно го проплакнувавме / промивавме целото оперативно подрачје (флапот и сутурите).



Слика 26. Локална апликација на I-PRF

4.2.2. Клинички иследувања

4.2.2.1. Клинички периодонтални параметри

Нотификацијата на клиничките параметри се изведуваше во 3 мерени временски периоди:

- нулта време – 1 ден предоперативно
- второ време – 1 месец постоперативно
- трето време – 6 месеци постоперативно



Слика 26. Мерење на периодонтални параметри

Иако во најголем дел од студиите, периодот на "follow-up" за евалуација на процедурите на коренската препокриеност изнесува 3 месеци, сепак 6 месечен протокол се смета за период кој е неопходен за евалуација на стабилноста на маргиналната гингива по процедурите од типот на CAF [177].

Беа мерени следниве клинички периодонтални параметри:

1. длабочина на рецесија (GR/GD/VGR - растојанието од емајлово-цементната граница-CEJ до ивицата на маргиналната гингива),
2. длабочина на пародонтален џеб (PPD/ –probing pocket depth / PD- pocket depth) - растојанието од ивицата на маргиналната гингива до дното на пародонталниот џеб),
3. клиничка загуба на припојот/ аттачментот (CAL – clinical attachment loss) (CAL=GR+PPD) – растојанието од CEJ до дното на пародонталниот џеб)
4. ширина на кератинизирана гингива (KAW – keratinized attachment width/ KMW-keratinized mucosa width / WKG – width of keratinized gingiva) -
5. растојанието од ивицата на маргиналната гингива до мукогингивалната граница-MGJ) по Lang & Löe,
6. биотип на гингива (тенок ≤ 1.5 или дебел ≥ 2.5) по Ocshenbien и Ross (TRAN technique – transparency of the periodontal probe),
7. дебелина на гингива (GT- gingival thickness) - растојанието од површината на гингивата до површината на коската мерена во mm) TGP – transgingival probing / bone sounding (Vandana и Savitha).



Слика 27. Земање на micro gum-punch биопсија



Слика 28. Биоптичен материјал

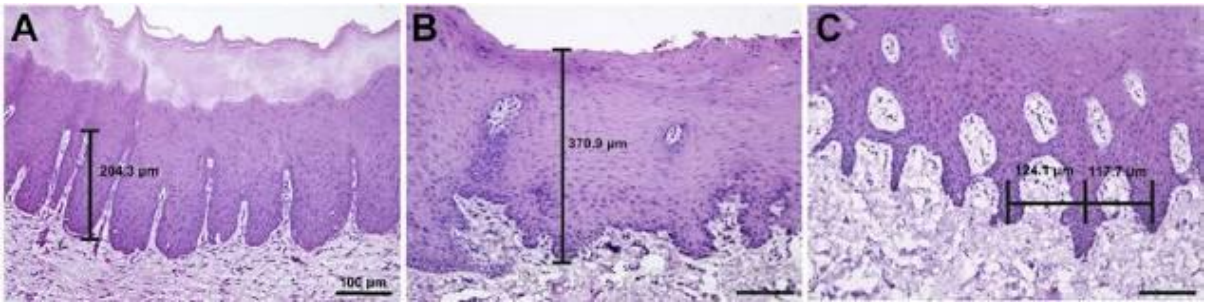
Мерењето на GR, CAL, KTW и PPD ќе се изведува со помош на William's градуирана пародонтална сонда (Hu Freddy, Chicago, IL, USA) со заоблен врв, со последователни градации на милиметрите почнувајќи од 1, 3, 5, 7 и 9 mm [178]. Мерењата, пак, на GT ќе се изведуваат на средината на букалната површина на афектираниот заб по пат на транс-гингивално мерење-TGP-transgingival probing/bone sounding (Vandana и Savitha), [179] и ќе биде мерена со ендодонтски проширувач #15 со гумен стопер [167]. Под локална инфилтративна (20 min по апликација) или површинска анестезија, во средниот предел на прикрепената гингива, на средина на растојанието помеѓу мукогингивалната граница и базата на интерденталната папила [53], проширувачот се внесува во ткивото во длабочина, и тоа 1-3 mm под маргиналната гингива, перпендикуларно во однос на оската на забот (агол од 90º) се до допир со коска. Гумениот стопер се повлекува низ

иглата се до површината на гингивата и растојанието од врвот на проширувачот до внатрешната граница на стоперот се мерат до најблискиот 0.1 mm користејќи дигитален Vernier калипер или шублер/микровинт.
Гингивалниот биотип кој е квалитативен синоним на GT се евалуира неинвазивно со директна визуелна процена (TRAN technique – transparency of the periodontal probe) со пародонтална сонда која се поставува под маргиналната гингива паралелно со средина на лицето (midfacial aspect) и врши процена врз база на нејзината транспарентност (сенката, контурата на сондата) [180,181] или индиректно преку добиените квантитативни резултати од мерењата на GT.

4.2.3.Параклинички иследувања

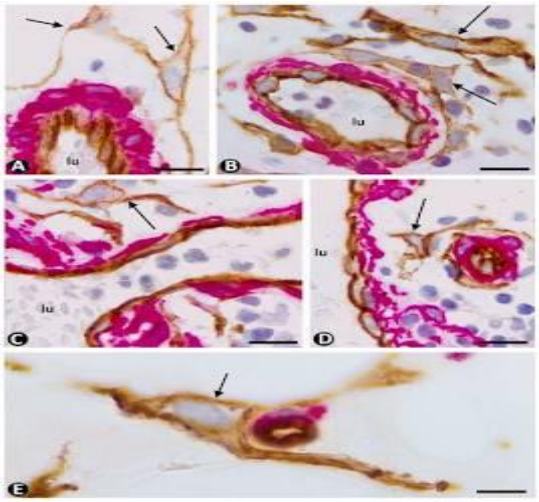
4.2.3.1. Хистоморфометриските анализи

Квантитетот на крвните садови, фибробласти и колагени влакна, начинот на нивното позиционирање во ткивото, дебелината на епителот и должината на епителните екстензии, се фактори кои ја детерминираат матурацијата на гингивалното ткиво по графтирање [182]. Оттука, се изведува оправданоста за испитувањето на овие параметри во оваа докторска студија.

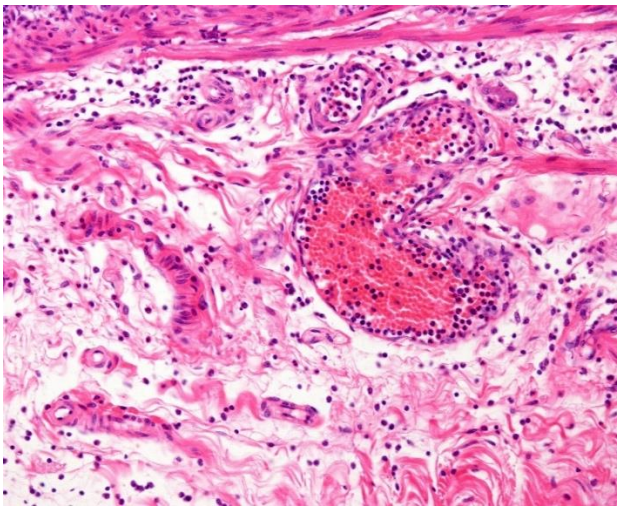


Слика 29. Дигитална хистоморфометрија за мерење на rete peg/ridge карактеристики во орална слузница.
https://www.researchgate.net/publication/282568797

Хистоморфометриските анализи се вршеа 1,5 месец постоперативно, при што со Micro-gum punch се земаше биоптичен материјал со промер од 2 mm од средниот дел на графтираното место, на растојание од 2 mm од маргиналната гингива. Со нежни ротациони движења, перпендикуларно на коската, под слаб притисок се до контакт со неа, се екцидираше ткивниот примерок земен со микро панчот за биопсија, а потоа преку целата негова средина во мезио-дистален правец паралелно со епителот, се вметна игла која понатаму ќе ни служи како ориентир при изведувањето на пресеците. Земениот материјал на Клиниката за орална хирургија се внесуваше во стерилен шприц наполнет со физиолошки раствор и тој беше транспортиран и анализиран на Институтот за патолошка анатомија за понатамошна дескриптивна хистоморфометриска анализа.



Слика 30. Микроскопски приказ на ангиогенетски пупки и пупење на нови капилари.
https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9010



Слика 31.Микроскопски приказ на активна ангиогенеза во воспалено гранулационо ткиво (H&E боење).
https://encrypted-tbn1.gstatic.com/licensed-image?q=tbn:ANd9GcRuZqMELzCh3w6j2HzNQTCWz9xuWMwlxyLVSA3TsrfOhNBdwCM8un8ZtyAo2jBCzjL9PbyPgOPoGRtrEKM

Сите земени ткивни пресеци во следните 24 часа, беа фиксирани со 10% раствор на формалин / формалдехид, по што се процесираа во автохникон од каде се носеа во апаратот за калапење. По дехидратацијата, примероците се вградуваа/вкалпуваа во парафин во буко-лингвална насока колку што е возможно поперпендикуларно во однос на површината. Со микротом се добија пресеци со дебелина од 5μ кои се колектираа секвенционално и се поставија на лабораториски стакленца. Сите пресеци беа пребојувани со Hematoxylin/eosin (HEбоење) и Masson's trichrome (M&T) пребојување, за на крај преку софтверот Lucia да се одредуваше:

1. должина на епителни пролиферации/екстензии (rete peg length)
2. број на новосоздадени крвни садови во однос на околното видно поле.

4.2.3.2. Имунохистохемиски иследувања

Имунохистохемијата е лабораториска техника која се користи во секојдневната дијагностика како составен дел од хистопатолошката дијагноза, во класификацијата на туморите, како и во дефинирање на експресијата на маркери кои се поврзани со таргетирана терапија. За тие цели, се користи биоптичен или оперативен материјал или клеточен блок од цитолошки примероци.
Во оваа студија, пресеци со големина од 5μ беа сукцесивно екстрахирани од харвестираниот ткивен примерок и понатаму се подложија на имунофлуоресцентното

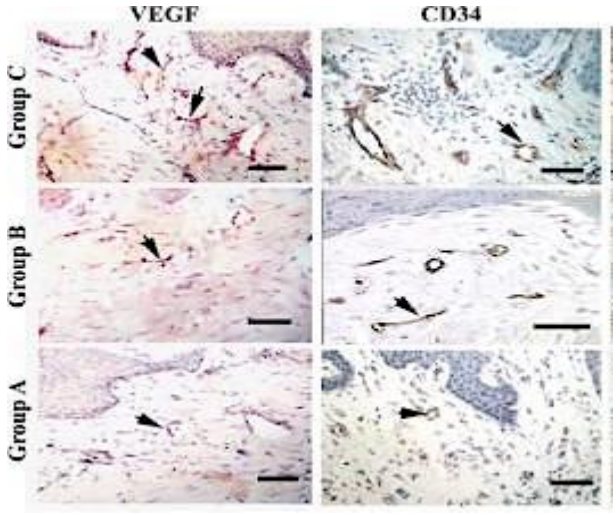
пребојување (имунохистохемија). Ткивните примероци кои ние ги земавме се фиксираа во 10% неутрален пуфериран формалин. Оптимално време на фиксација е 12 часа, но времето на фиксација може да варира во интервал не пократок од 6 часа и не подолг од 72 часа. Пресеците од ткивото фиксирано во формалин и вкалапено во парафин подлегнаа на претретман - постапка за депарафинизација и хидрација којашто се врши во соодветен апарат за топлинско индуцирање за разоткривање на епитопите (HIER), на површината на целните клетки во фиксираното ткиво. Парафинизираните ткива, калапи кои претходно се фиксирани во формалин се сечеа со микротом во дебелина од 5 микрони (максимум) и се ставаа на предметни (полилизински стакла) кои се користат специјално за имунохистохемиските боења. За анализа може да се користат пресеци од парафински блокови не постари од 25 години и ткивни исечоци не постари од 6 дена, кои се чувани во соодветни услови. Тенкиот пресек исечен на микротомот се стави во врела вода на 59ºC, на чија површина материјалот пливаше, а потоа се аплицира на самата површината на стаклењето. Вака добиените стакла со парафинизирано ткиво се ставија во термостат добро да се исушат и депарафинизираат, на темепература од 59ºC (59ºC е точката на топење на парафинот), 20 часа (ден, пред да се започне со постапката на Dako EnVision методата за боење на ткивото). Откако се заврши со постапката на депарафинизација во термостат, стаклата се наредија на соодветни држачи (дел од Dako Pt Link апаратот кој собира вкупно 48 стакла), и потоа се потопија во двете кадички на апаратот. Кадичките се исполнети со дестилирана вода во која се става Target Retrieval solution (low (ниска) pH или high (висока) pH, во зависност од антителата кои се аплицираат), кој се разредува x50.

Имунохистохемиските методи се базираат врз откривање одредени супстрати во клетките и ткивата, преку утврдување на нивните антигени особини. За докажување на антигените се користат антитела кои се врзуваат со антигенот и на тој начин го докажуваат нивното присуство.Се користи имуна реакција кога на примарното антитело се додава антитело против него, врзано со боја која се ослободува со ензимска реакција, а анализата се прави на светлосен микроскоп. При оваа метода се користеа анимални моноклонални и поликлонални антитела за детекција на VEGF-васкуларен ендотелијален фактор за раст (поликлонално антитело Alexa fluor – rabbit 568 antibody (VEGF); CD31(моноклонолно антитело Alexa fluor-mouse 635 и CD34 (моноклонално антитело Alexa fluor – mouse antibody), кои се инкубираа на темно во траење од 1 час, со исклучок на CD34 моноклоналното антитело. На овој начин се изврши процена на степенот на васкуларизацијата, 1.5 месец постоперативно во двете групи, која беше визуализирана со флуоресцентна микроскопија (Zeiss Axio Observer, Jena, Germany) со зголемување од x10, x20, x30 и x 40.

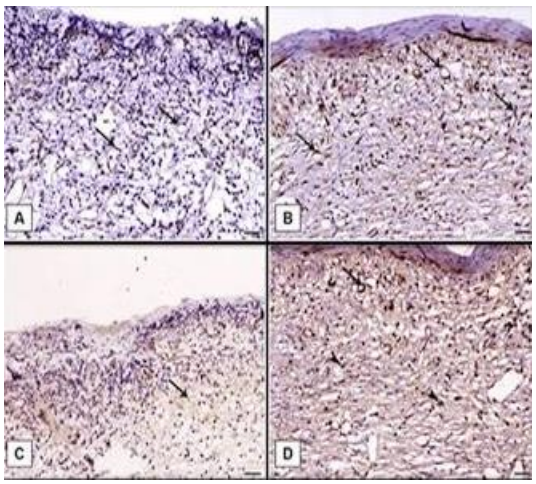
- **VEGF** – е значаен сигнален протеин и потентен стимулатор, односно моќен индуктор на ангиогенезата in vivo, и специфичен митоген на ендотелните клетки in vitro. Тој е главен регулатор на формирањето на крвните садови во текот на ембрионалниот развиток, но и во физиолошките процеси кај возрасните (зараснување рана). Поради овие причини тој е силно изразен во текот на стадиумите на заздравување при периодонталното заболување [183].

Клучни аспекти на VEGF во васкуларната физиологија:

- Биолошка функција: VEGF стимулира ендотелијална клеточна митогенеза (пролиферација), промовира клеточна миграција, инхибитор е на апоптозата (клеточна смрт) и ја зголемува васкуларната пермеабилност (порано бил познат под името Vascular permeabiliy factor (VPF) [184];
- Механизам на дејство: VEGF се врзува за 2 главни тирозин киназа рецептори, VEGFR-1 (Fit-1) VEGFR-2 и (KDR/Fik-1), примарно за ендотелните клетки имајќи улога на тригер во ангиогенезата и пермеабилноста на крвните садови;
- Одговор на хипоксија: продукцијата на VEGF, главно е регулирана од нивото на кислородот во ткивата. Во услови на хипоксија, Hypoxia – Inducible Factor (HIF) стимулира ослободување на VEGF, што е причина за создавање нови крвни садови со цел ресторација на количеството на O_2 во ткивата.



Слика 32. Имунохистохемиска експресија на VEGF и CD34
https://www.researchgate.net/figure/Immunohistochemical-expression-of-VEGF-CD34-and-CD44-in-peri-implantitis-group-C-in_fig2_328790673



Слика 33. Резултати од имунохистохемија на VEGF
https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR-UDIWpvNxS_rJKeXH3s86AddN8_IPy7sIfgfTG-1isPRukQK8IlkF_HWcwmLJ

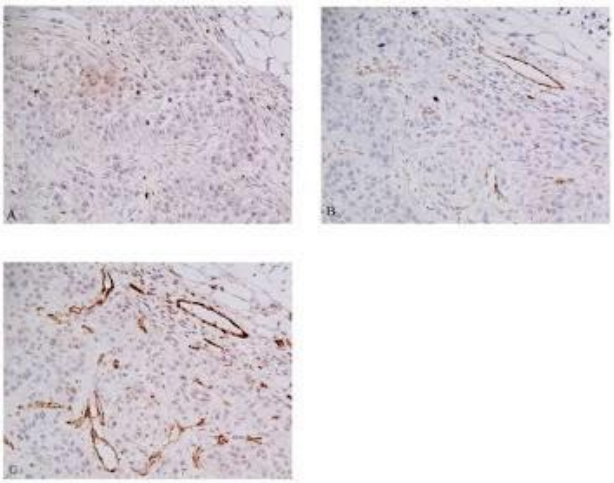
На сликата 32 јасно се гледа како кафениот хромоген го маркера ендотелот на крвните садови во гингивата. Кај Степен +3, интензитетот на боење на ендотелните клетки е исклучително силен, што директно корелира со акутно воспаление и ангиогенеза.

- **CD31** познат како Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule–1, (PECAM–1) е површински клеточен адхезивен молекуларен маркер, кој игра важна улога во адхезијата на ендотелните клетки со леукоцитите [185].

Клучни аспекти на CD31 во васкуларната физиологија: [186]

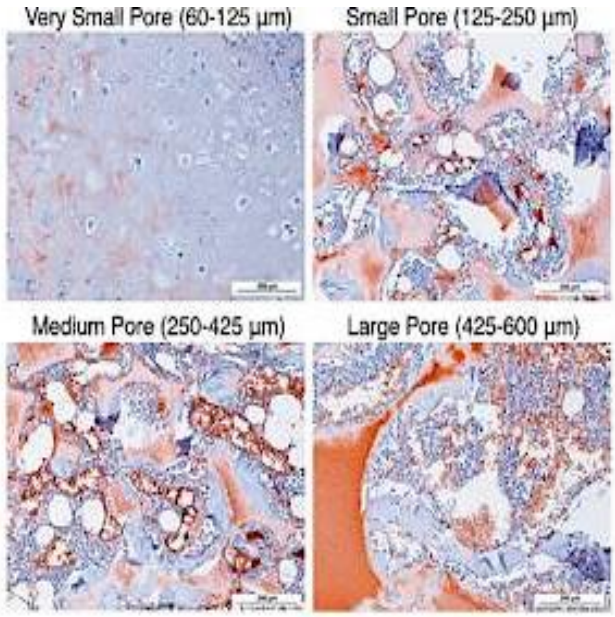
-Интегритет на ендотелијалната пречка: CD31 е медијатор на хомофилната адхезија (врзувајќи се со други CD31 молекули на соседните клетки), што е од исклучителна важност за одржување на структурниот интегритет на ендотелијалната пречка;

-Леукоцитна трансмиграција: ја регулира миграцијата на леукоцитите низ венските ѕидови во тек на инфламацијата олеснувајќи го нивниот транспорт преку ендотелните клеточни врски;



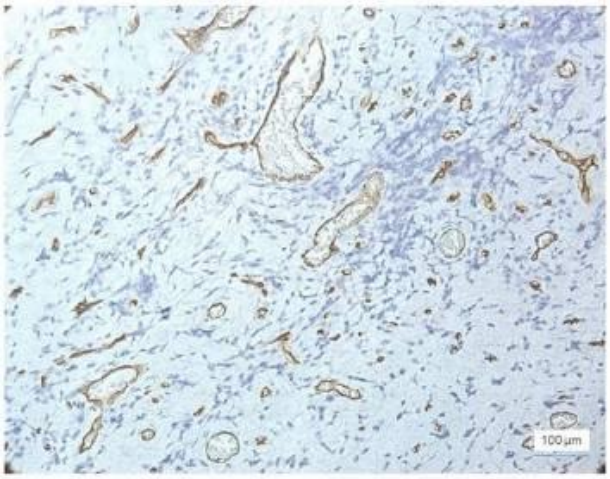
Слика 34. Споредба на имунохистохемијата на CD31 при адхезија на ендотелните клетки
https://www.researchgate.net/figure/Comparision-of-CD31-immunohistochemistry-using-various-AR-methods-on-serial-sections-of_fig1_23310726

-Механосензирање и сигнализација: CD31 се однесува како механосензор (биолошки сензор / молекула која детектира механички стимулации и ги претвора во биохемиски сигнали) дозволувајќи на ендотелните клетки да одговорат на shear-stress што е круцијално во одржувањето на васкуларното здравје и функција [187];
-Ангиогенеза и неоваскуларизација, игра клучна улога во капиларното формирање, ендотелијалната клеточна миграција и создавањето на ѕидовите на новосоздадените крвни садови;
-Антиапоптозно дејство и васкуларно одржување: CD31 е медијатор на сигналите кои превенираат инфламаторно индуцирана ендотелијална клеточна смрт, вршејќи презервација на васкуларниот систем.
На сегментот „C“ од сликата се забележува совршено дефинирани контури на крвните садови. Ендотелните клетки се обоени со интензивна, темнокафена боја (DAB позитивност), што овозможува лесно пребројување на луменот на капиларите.



Слика 35. CD31 имунохистохемиско боење на ендотелниот слој
https://www.researchgate.net/figure/CD31-immunohistochemical-staining-of-endothelial-layer-and-visualization-of-blood-cells_fig3_328264618

- **CD34** - е молекуларен маркер на ендотелната пролиферација во текот на ангиогенезата [188]. Тој е силно гликосилиран трансмембрански гликопротеин-сиаломицин кој се однесува како пан-ендотелијален маркер во васкуларната физиологија, експресиран на слободната површина на непролиферирачките обложувачки ендотелни клетки на крвните садови и капиларите функционирајќи како проадхезивен лиган (рецептор-протеин) асистирајќи на детерминираното движење на хематопоетските стем клетки (HSC) и на ендотелијалната клеточна миграција во текот на васкуларната формација [189].



Слика 36. Експресија на CD34
https://www.researchgate.net/figure/Large-dilated-and-branched-vessels-anti-CD34-immunohistochemical-staining-and-DAB_fig4_360580106

Оваа слика прикажува многу чиста и изразена експресија на CD34 по должината на ендотелот на крвните садови, каде што васкуларните структури се јасно дефинирани со силна темнокафена боја (DAB хромоген).

Клучни аспекти на CD34 во васкуларната физиологија:
-Маркер за ангиогенетските Tip cells (специјализирани силно подвижни ендотелијални клетки) [189] што доведуваат до создавање нови крвни садови однесувајќи се како сензори кои го насочуваат васкуларниот раст кон одредени сигнали како VEGF. CD34 е високо експресиран на филоподиите (протрузии на мембраната кои се однесуваат како клеточни антени) на ендотелните клетки како водечки фактор на активната ангиогенеза промовирајќи миграција и растење како на здравото, така и на туморското ткиво;
-Идентификатор на васкуларните ендотелијалени прогенитор клетки (EPC): CD34 е клучен површински маркер за идентификација и изолирање на ендотелијалните прогенитор клетки одговорни за постналталната васкулогенеза и васкуларната репарација и регенерација;
-Регулатор на адхезија и миграција: CD34 игра проадхезивна улога во васкуларниот ендотел однесувајќи се како лиганд за L-selectin, олеснувајќи го сообраќајот на стем клетките и леукцитите. Во одредени случаи може да ја блокира адхезијата за да ја дозволи миграцијата на инволвираните клетки;
-Резидентни прогенитори во васкуларниот sид: CD34+ клетките се наоѓаат во обвивките на крвните садови создавајќи ”васкулогенетска” зона која може да се диференцира во нови ендотелни клетки (ангиобласти) од кои понатаму ќе се формираат крвни садови [190];
-Диференцијација и матурација: иако е силна екпресијата на CD34 во раните стадиуми на создавањето на крвните садови, сепак неговата експресија со текот на времето се

намалува и не ретко се губи кај целосно матурираните, зрели ендотелни клетки in vitro, но е прилично задржан кај непролифериранитe ендотелни клетки во микроваскуларните лежишта in vivo. CD34 експресијата обично е отсутна кај матурираните лимфни садови, што прави дијагностичка дистинкција помеѓу крвната и лимфната васкулатура.

4.2.4. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows.

Анализата на квалитативните серии беше анализирана како односи, пропорции и стапки, а добиените резултати беа прикажани како апсолутни и релативни броеви.

Квантитативните серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности и перцентили), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка).

Pearson Chi square, Fisher exact test и Fisher Freeman Halton test беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени серии со квалитативни белези во групите на испитаници. За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

Разликата меѓу дихотомните зависни варијабли кај два или повеќе зависни примероци беше одредувана со McNemar’s test, Cochran’s Q test и McNemar – Bowker Test согласно поединечните карактеристики на секој од параметрите од интерес.

Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните серии со нумерички белези.

Два, односно повеќе независни нумерички серии со неправилна дистрибуција на фреквенциите беа анализирани со консеквентно Mann Whitney U тест, односно Kruskal Wallis H test.

Анализата на два и повеќе зависни нумерички варијабли беше правена со Friedman test и Wilcoxon signed rank test. Корекцијата со Bonferroni беше користена за одредување ниво на сигнификантност со цел за избегнување на тип 1 грешка.

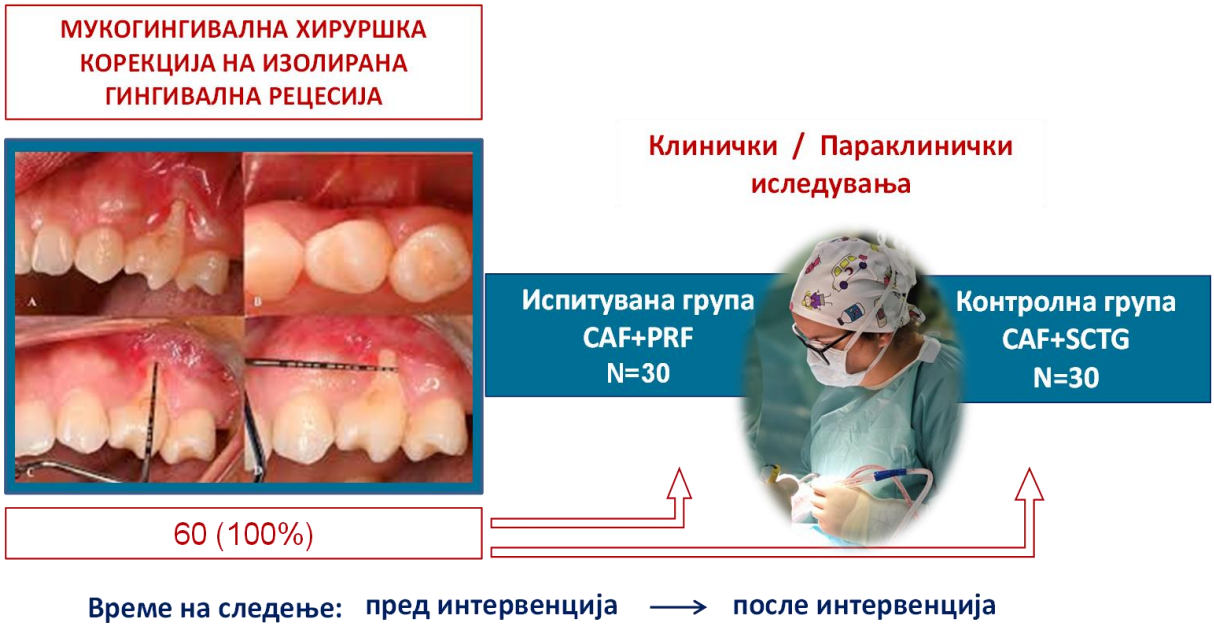
За утврдување статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p<0,05$.

5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Спроведено беше проспективно кохортно истражување со цел за евалуација на влијанието на втората генерација тромбоцитно збогатен фибрин-PRF при мекоткивните аугментативни хируршки процедури.

Истражувањето беше реализирано во периодот 2022 – 2026 година на Клиниката за орална хирургија и имплантологија при универзитетскиот Стоматолошки клинички центар ”Св. Пантелејмон” – Скопје, во соработка со Институтот за патолошка анатомија при Медицинскиот факултет, УКИМ – Скопје и Биохемиската и микробиолошка лабораторија на Стоматолошкиот факултет во Скопје.

Согласно поставените инклузивни и ексклузивни критериуми во истражувањето беа опфатени вкупно 60 испитаници од двата пола со клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија. Применети беа две техники: а) тромбоцитно збогатен фибрин CAF+PRF аплицирана кај пациентите во испитуваната група и б) субепителијален сврзно-ткивен графт CAF+SCTG применет кај пациентите од контролната група. Секоја од двете групи (испитувана и контролна) бележеше еднаков број, од по 30 испитаници.



Слика 37. Алгоритам на истражувањето

За исполнување на целите на истражувањето во однос на клиничките периодонтални параметри и параклиничките параметри пациентите беа следени во 3 временски периоди, и тоа: нулта време и 1-от и 6-от месец по интервенцијата.

5.1. Генерални карактеристики

Примерокот на истражувањето го сочинуваа 60 (100%) пациенти со клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија поделени во 2 групи согласно применетата техника, и тоа (табела бр. 1):

а) ИСПИТУВАНА група (CAF+PRF**)** - 30 (50%) пациенти третирани со тромбоцитно збогатен фибрин CAF+PRF и

б) КОНТРОЛНА група (CAF+SCTG**) -** 30 (50%) третирани со субепителијален сврзно-ткивен графт CAF+SCTG.

Анализата според генералните карактеристики на примерокот се однесуваше на дистрибуцијата на пациентите од двете групи според 4 селектирани параметри, и тоа: пол, возраст, пушачки статус и коморбидитети.

ПОЛ – Анализата на пациенти со поставена клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија според пол како и на односот помеѓу половите (мажи/ жени) беше направена за пациентите од примерокот во целина како и за секоја од двете групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) поединечно (табела 1 и график 1).

Параметри	Пол			Вкупно	p
	Мажи N (%)	Жени N (%)	Однос (М : Ж)		
Групи					
CAF+PRF	24 (80%)	6 (20%)	4:1	30 (50%)	X^2=13,303; df=1; p=0,0003*
CAF+SCTG	10 (33,33%)	20 (66,67%)	1:2	30 (50%)	
Вкупно	34 (56,67%)	26 (43,33%)	1,3:1	60 (100%)	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; X^2 = Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

Табела 1. Дистрибуција на примерокот според групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) и пол

Во целиот примерок на истражувањето, од вкупно 60 испитаници (100%), бројот на лица од машки, односно од женски пол изнесуваше 34 (56,67%) во однос на 26 (43,33%) соодветно, со однос помеѓу половите од 1,3:1 и без сигнификантна разлика во нивната процентуална застапеност (Difference test: 13,34% [(-4,43-29,97) 95% CI]; p=0,1456) (табела бр. 1).

Присуството на мажи, односно жени, во секоја од двете групи изнесуваше консеквентно во: а) испитуваната група на пациенти третирани со тромбоцитно збогатен фибрин CAF+PRF - 24 (80%) vs. 6 (20%) со однос помеѓу половите мажи:жени=4:1, б) контролна група на пациенти третирани со третирани со субепителијален сврзно-ткивен графт CAF+SCTG - 10 (33,33%) vs. 20 (66,67%) со однос помеѓу половите мажи:жени=1:2. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и група (CAF+PRF / CAF+SCTG) на која и припаѓаат (Pearson Chi-square test: X^2=13,303; df=1; p=0,0003) во прилог на сигнификантно помалку пациенти од женски пол во испитуваната група CAF+PRF (табела бр. 1 и график бр. 1).

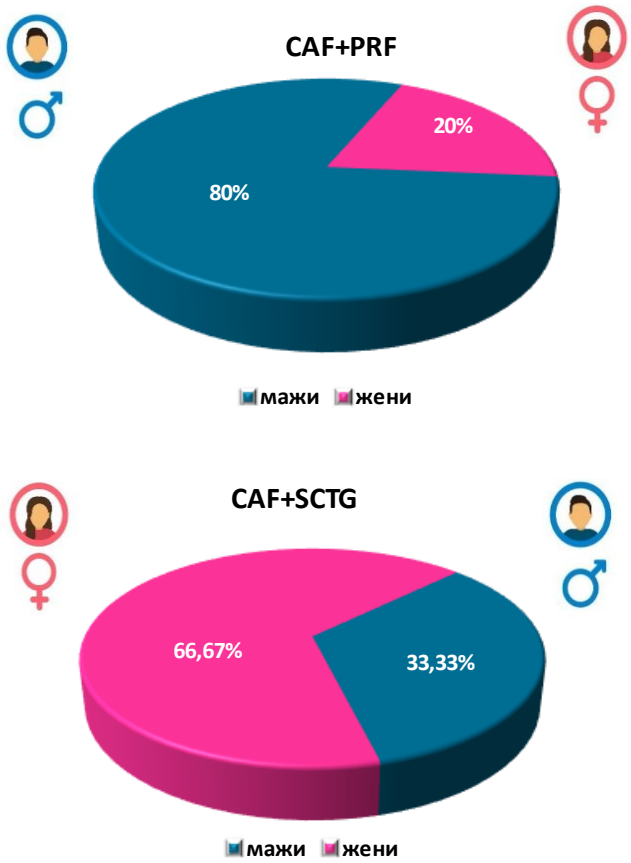


График 1. Дистрибуција на примерокот според групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) и пол

ВОЗРАСТ – Добиените податоци за возраста во години на пациентите од целиот примерок имаше неправилна дистрибуција на фреквенциите за Shapiro-Wilk: W=0,9451; p=0,0092 што беше земено предвид во понатамошната статистичка анализа (график бр. 2).

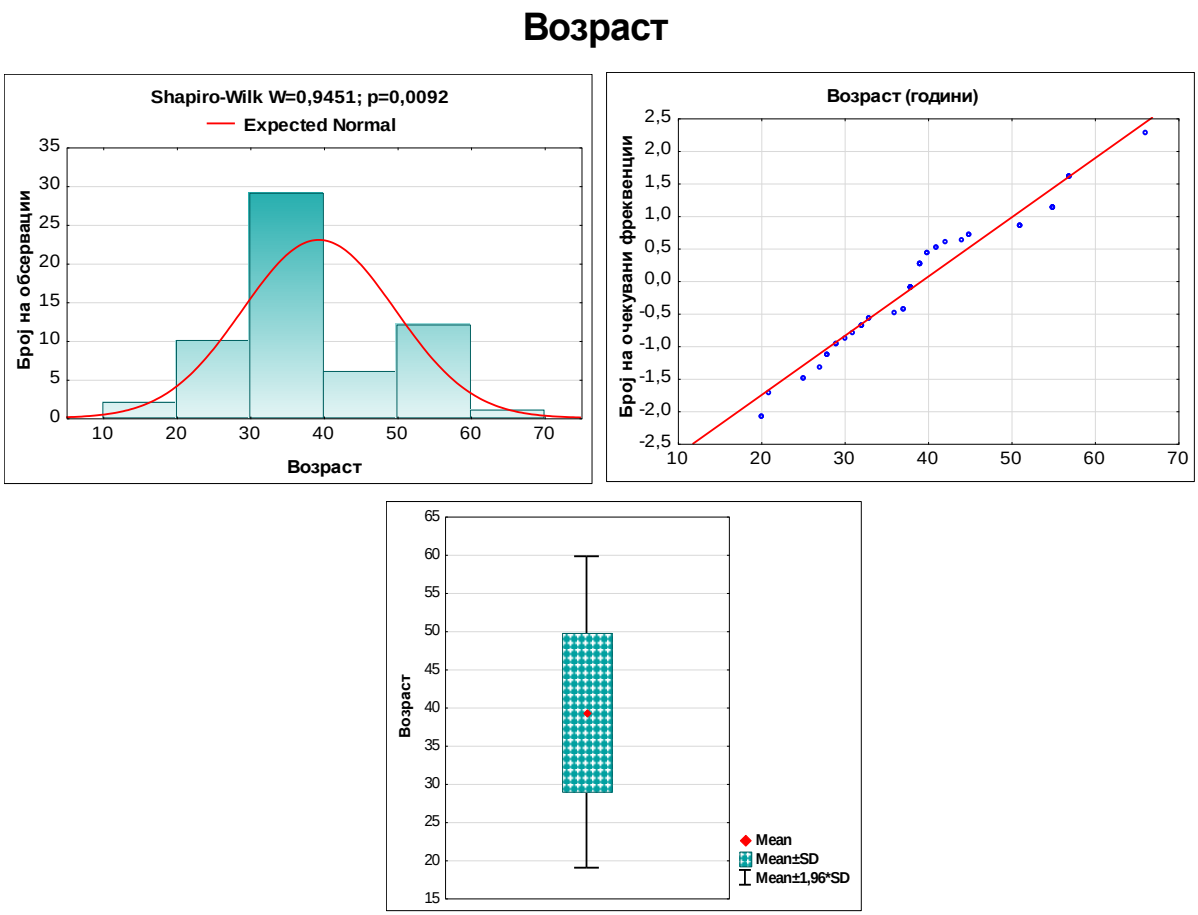


График 2. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години) во цел примерок

Во целиот примерок, на пациенти со клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија, просечната старост изнесуваше 39,37±10,40 години со мин./мак. од 20/ 60 години и 75% пациенти помлади од 44,5 година за Median (IQR)=38 (32-44,5) (табела бр. 2 и график бр. 3).

Просечната старост на пациентите во групата CAF+PRF (испитувана група) изнесуваше 41,30±8,33 години со мин./мак. од 29/ 55 години и 50% пациенти на возраст ≤39 години за Median (IQR)=39 (38-51) (табела бр. 2 и график бр. 3).

Во групата CAF+SCTG (контролна група) просечната возраст изнесуваше 37,43±11,96 години со мин./мак. возраст од 20/ 66 години и 50% пациенти на возраст ≤ 38 години за Median (IQR)= 38 (28-42) (табела бр. 2 и график бр. 3).

Параметри	Возраст (години)				P
	Број (N)	Mean± SD	Min/ Max	Median (IQR)	
Групи					
CAF+PRF	30	41,30±8,33	29/ 55	39 (38-51)	Z=1,789; p=0,0736
CAF+SCTG	30	37,43±11,96	20/ 66	38 (28-42)	
Вкупно	60	39,37±10,40	20/ 66	38 (32-44,5)	

ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG;
Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Min/Max=Мин/Мак; Median = Медијана; IQR=Перцентили
Z=Mann Whitney U test; *сигнификантно за p<0,05

Табела 2. Анализа на групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) според возраст

Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) во однос на возраста на пациентите за Mann-Whitney U Test: Z=1,789; p=0,0736 (табела бр. 2 и график бр. 3).

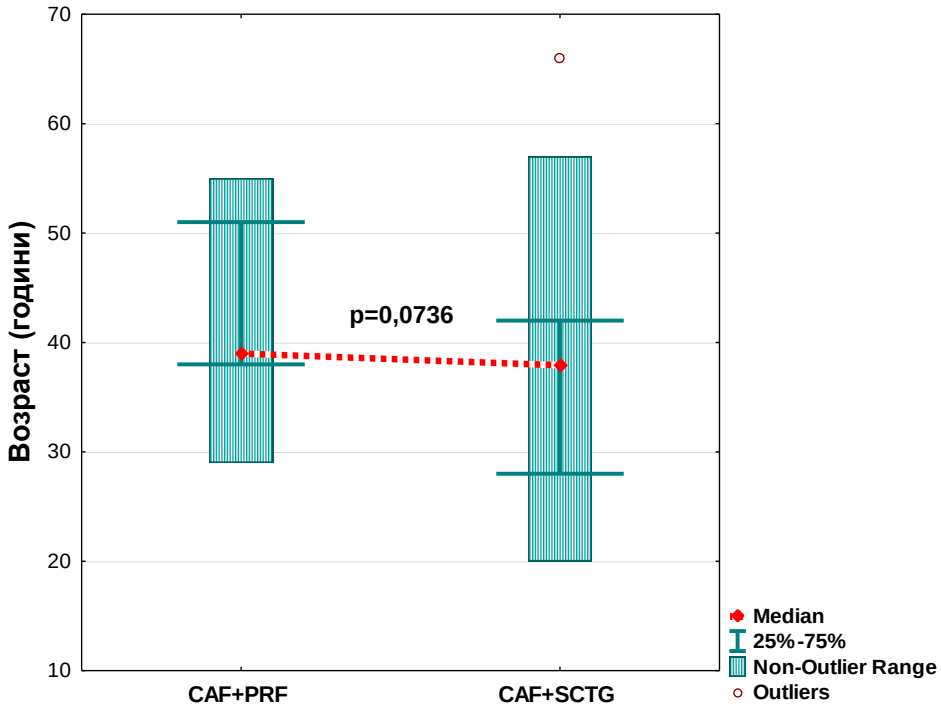


График 3. Анализа на групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) според возраст

ПУШАЧКИ СТАТУС – Целиот примерок на пациенти како и секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) беа анализирани во однос на пушачкиот статус на пациентите (табела бр. 3).

Параметри	Пушачки статус		Вкупно	p
	Не N (%)	Да N (%)		
Групи				
CAF+PRF	27 (90%)	3 (10%)	30 (50%)	p=0,1658
CAF+SCTG	23 (76,67%)	7 (23,33%)	30 (50%)	
Вкупно	50 (83,33%)	10 (16,67%)	60 (100%)	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Fisher exact test; *сигнификантно за p<0,05				

Табела 3. Дистрибуција според пушачки статус и групи (CAF+PRF / CAF+SCTG)

Во целиот примерок на пациенти 10 (16,67%) беа пушачи. Во испитуваната група на пациенти третирани со тромбоцитно збогатен фибрин - CAF+PRF пушачи беа само 3 (10%), додека во контролна група на пациенти третирани со субепителијален сврзно-ткивен графт - CAF+SCTG позитивен пушачки статус имаа 7 (23,33%). Немаше сигнификантна асоцијација на пушачкиот статус на пациентите и групата на која и припаѓаат (CAF+PRF / CAF+SCTG) за Fisher exact test: p=0,1658 (табела бр. 3 и график бр. 4).

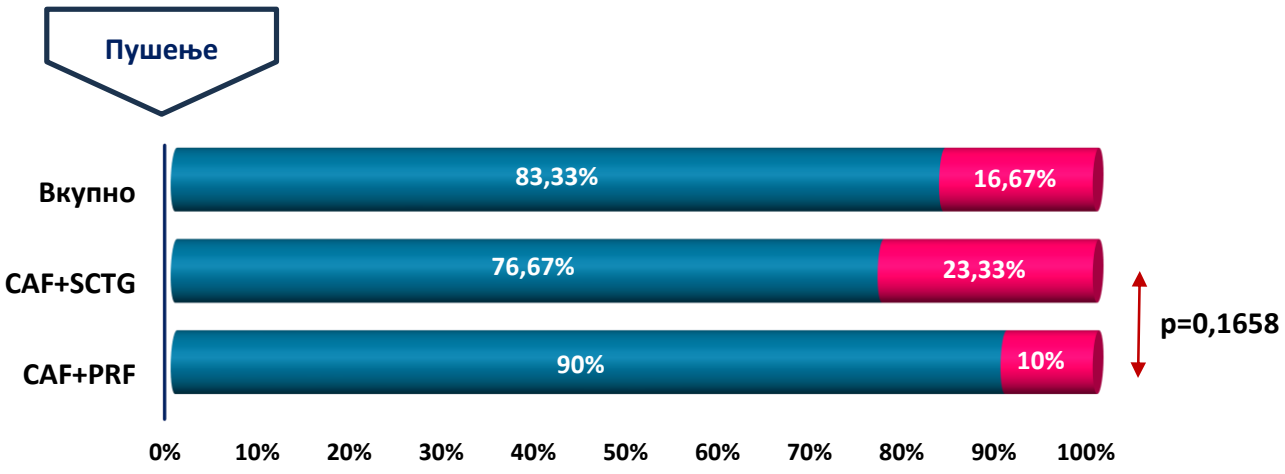


График 4. Дистрибуција според пушачки статус и групи (CAF+PRF / CAF+SCTG)

КОМОРБИДИТЕТИ кои влегуваат во (ASA I и ASA II) – Пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) беа анализирани во однос на отсуство/ присуство на коморбидитети (табела бр. 4 и график бр. 5).

Параметри	Коморбидитети		Вкупно	p
	Не N (%)	Да N (%)		
Групи				
CAF+PRF	25 (83,33%)	5 (16,67%)	30 (50%)	X^2=0,111; df=1; p=0,7386
CAF+SCTG	24 (80%)	6 (20%)	30 (50%)	
Вкупно	49 (81,67%)	11 (18,33%)	60 (100%)	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; X^2 = Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05				

Табела 4. Дистрибуција според коморбидитети и групи (CAF+PRF / CAF+SCTG)

Во групата CAF+PRF (испитувана група), односно во групата CAF+SCTG (контролна група) со присуство на коморбидитети беа консеквнтно 5 (16,67%) vs. 6 (20%) пациенти. Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на коморбидитети и групата на која и припаѓаат пациентите (CAF+PRF / CAF+SCTG) за Pearson Chi-square test: X^2=0,111; df=1; p=0,7386. Најмногу посочени коморбидитети беа регулирани хипертензија и хипотиреоидизам (табела бр. 4 и график бр. 5).

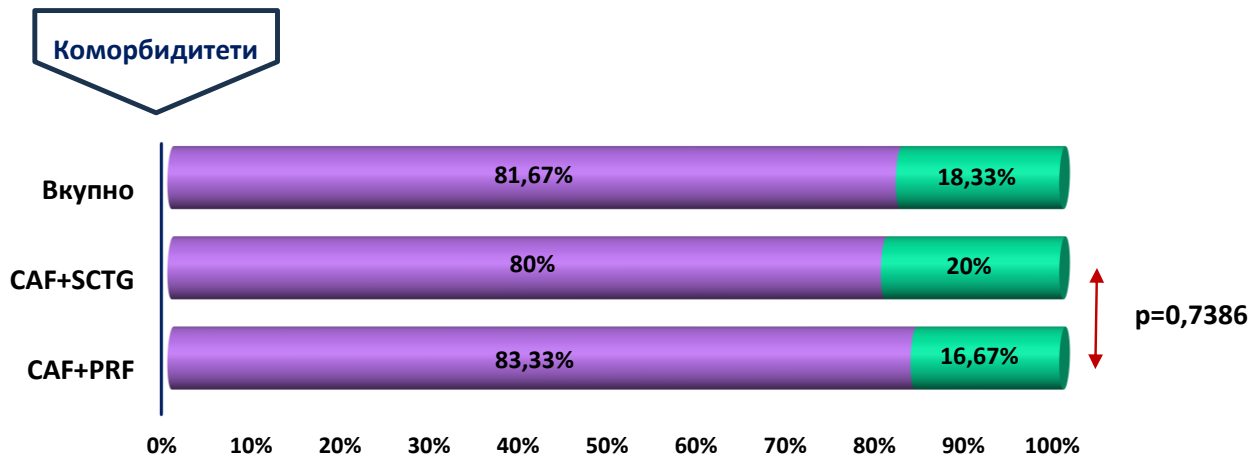


График бр. 5. Дистрибуција според коморбидитети и групи (CAF+PRF / CAF+SCTG)

5.2. Клинички периодонтални параметри

Во рамките на истражувањето направена беше поединечна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 6 селектирани периодонтални параметри, и тоа:

- **PPD** - длабочина на пародонтален џеб (растојание од маргиналната гингива до дното на пародонталниот џеб);
- **VGR –** вертикална димензија на гингивална рецесија (растојанието од CEJ до маргиналната гингива);
- **CAL** - клиничка загуба на припојот (растојание од CEJ до дното на пародонталниот џеб);
- **KAW** - ширина на кератинизирана гингива (растојание од ивицата на маргиналната гингива до мукогингивалната граница) по Lang & Löe;
- **GT** - дебелина на гингива (растојание од површината на гингивата до површината на коската);
- **Биотип на гингива** класифициран во 3 категории (тенок ≤ 1,5, нормален >1,5 - >2,5; дебел ≥ 2.5) по Ocshenbien & Ross.

Анализата на секој од 6-те селектирани параметри беше правена интрагрупно и меѓугрупно во три временски периоди, и тоа: нулта ден и 1 месец и 6 месеци постоперативно.

5.2.1. Длабочина на парадонтален џеб - PPD

Длабочината на пародонталниот џеб (PPD) претставуваше растојание од маргиналната гингива до дното на пародонталниот џеб и беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски периода, и тоа на: нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

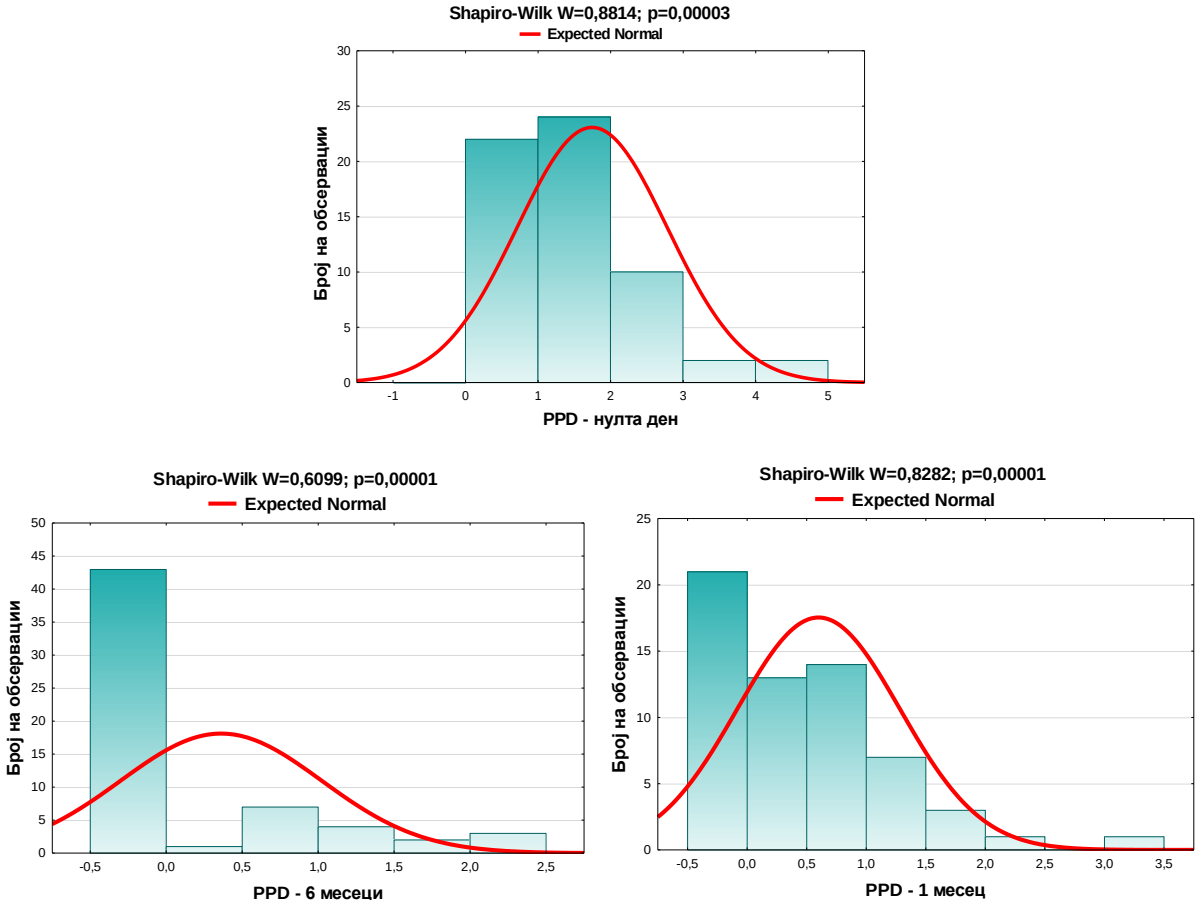


График 6. Дистрибуција на фреквенции на PPD во три временски комбинации

Дистрибуцијата на вредностите добиени за длабочината на пародонталниот џеб (PPD) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски комбинации на мерење, и тоа за: а) нулта ден – Shapiro-Wilk W=0,8814; p=0,00003; б) 1 месец – Shapiro-Wilk W=0,8282; p=0,00001; и в) 6 месеци – Shapiro-Wilk W=0,6099; p=0,00001 (график бр. 6). Согласно неправилната дистрибуција во понатамошната анализа беа применети соодветни тестови (график бр. 6).

5.2.1.1. Интрагрупна споредба на PPD

Длабочината на пародонталниот џеб - PPD (mm) беше споредувана за секое од 3-те временски периода на мерење (нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно) и тоа поединечно за CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група (табела бр. 5-8 и график бр. 7-9).

Интрагрупна споредба	Длабочина на парадонтален џеб – PPPD (mm)					P
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
CAF+PRF						
Нулта ден	30	1,67±0,85	0,3/ 3,8	1,3 (1,0-2,1)	2,93	$X^2_{(2)}$=45,376; p=0,0001*
1 месец	30	0,61±0,68	0,0/ 2,4	0,4 (0,0–1,0)	1,72	
6 месеци	30	0,37±0,64	0,0/ 2,3	0 (0,0 - 0,8)	1,35	
CAF+SCTG						
Нулта ден	30	1,82±1,20	0,2/ 5,0	1,5 (1,0-2,1)	2,98	$X^2_{(2)}$=50,782; p=0,0001*
1 месец	30	0,59±0,69	0,0/ 3,1	0,3 (0,0–1)	1,73	
6 месеци	30	0,35±0,69	0,0/ 2,1	0 (0,0–0,3)	1,28	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Friedman Test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 5. Интрагрупна споредба според PPD на CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периоди

CAF+PRF (испитувана) група – просечната длабочина на пародонталниот џеб - PPD во групата CAF+SCTG (контролна) беше најголема на нулта ден, па пред интервенцијата и изнесуваше 1,67±0,85 mm со мин./мак. од 0,30/ 3,80 mm и 50% на пациенти со вредност на PPD ≥1,3 mm за Median IQR=1,3 (1 - 2,1) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше опаѓање просечната вредност на PPD на 0,61±0,68 mm со мин./мак. од 0,00/ 2,40 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥0,4 mm за Median IQR=0,4 (0 – 1). Добиените вредности за пародонталниот џеб - PPD беа најмали 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 0,37±0,64 mm со мин./мак. вредност од 0,00/ 2,30 mm и 50% пациенти со PPD =0 mm за Median IQR=0 (0 - 0,8) mm. Утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на PPD меѓу трите времиња на мерење (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=45,376; p=0,0001) во прилог на сигнификантно најмала просечна димензија на PPD на 6 месеци по интервенцијата (табела бр. 5 и график бр. 7).

CAF+SCTG (контролна) група – просечната длабочина на пародонталниот џеб - PPD во групата CAF+SCTG (контролна) беше најголема во нулта време пред интервенцијата и изнесуваше 1,82±1,20 mm со мин./мак. од 0,20/ 5,00 mm и 50% на пациенти со вредност на PPD ≥1,5 mm за Median IQR=1,5 (1-2,1) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше опаѓање просечната вредност на PPD на 0,59±0,69 mm со мин./мак. од 0,00/ 3,10 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥0,3 mm. Добиените вредности за пародонталниот џеб - PPD беа најмали 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 0,35±0,69 mm со мин./мак. вредност од 0,00/ 2,10 mm и 50% пациенти со PPD=0 mm за Median IQR=0 (0 - 0,3) mm. Утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на PPD меѓу трите времиња на мерење (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=50,782; p=0,0001) (табела бр. 5 и график бр. 7).

Групи	Длабочина на парадонтален џеб – PPD (мм)		
	1 месец / нулта ден	6 месеци / нулта ден	6 месеци / 1 месец ден
CAF+PRF			
Z	-4,760[c]	-4,673)[c]	-2,484)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,013*
Утврдена промена	PPD1м<PPDн -29 PPD1м>PPDн -1 PPD1м=PPDн -0	PPD6м<PPDн -29 PPD6м>PPDн -1 PPD6м=PPDн -0	PPD6м<PPD1м -15 PPD6м>PPD1м -4 PPD6м=PPD1м -11
CAF+SCTG			
Z	-4,708[c]	-4,798)[c]	-2,264)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,024*
Утврдена промена	PPD1м<PPDн -29 PPD1м>PPDн -0 PPD1м=PPDн -1	PPD6м<PPDн-30 PPD6м>PPDн -0 PPD6м=PPDн -0	PPD6м<PPD1м -17 PPD6м>PPD1м -4 PPD6м=PPD1м -9
м=месец; н=нулта ден; * Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 c. базирано врз позитивни рангови			

Табела 6. Споредба на PPD во три временски комбинации во CAF+PRF/ CAF+SCTG

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на PPD, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (табела бр. 6 и график бр. 7).

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вредност на PPD во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 6 и график бр. 7):

- PPD 1 месец / PPD нулта ден (Z=-4,760; p=0,0001) - PPD1 m<PPD нулта имаа 29 (96,67%), а PPD1 m >PPD нулта имаа 1 (3,33%) пациенти;
- PPD 6 месеци / PPD нулта (Z=-4,673; p=0,0001) – PPD6 m<PPD нулта имаа 29 (96,67%), а PPD6 m >PPD нулта имаа 1 (3,33%) пациенти;
- PPD 6 месеци / PPD 1 месец (Z=2,484; p=0,013) – PPD6 m <PPD1 m имаа 15 (50%), PPD6м >PPD1 m имаа 4 (13,33%) и PPD 6 m=PPD1 m имаа 11 (36,67%) пациенти.

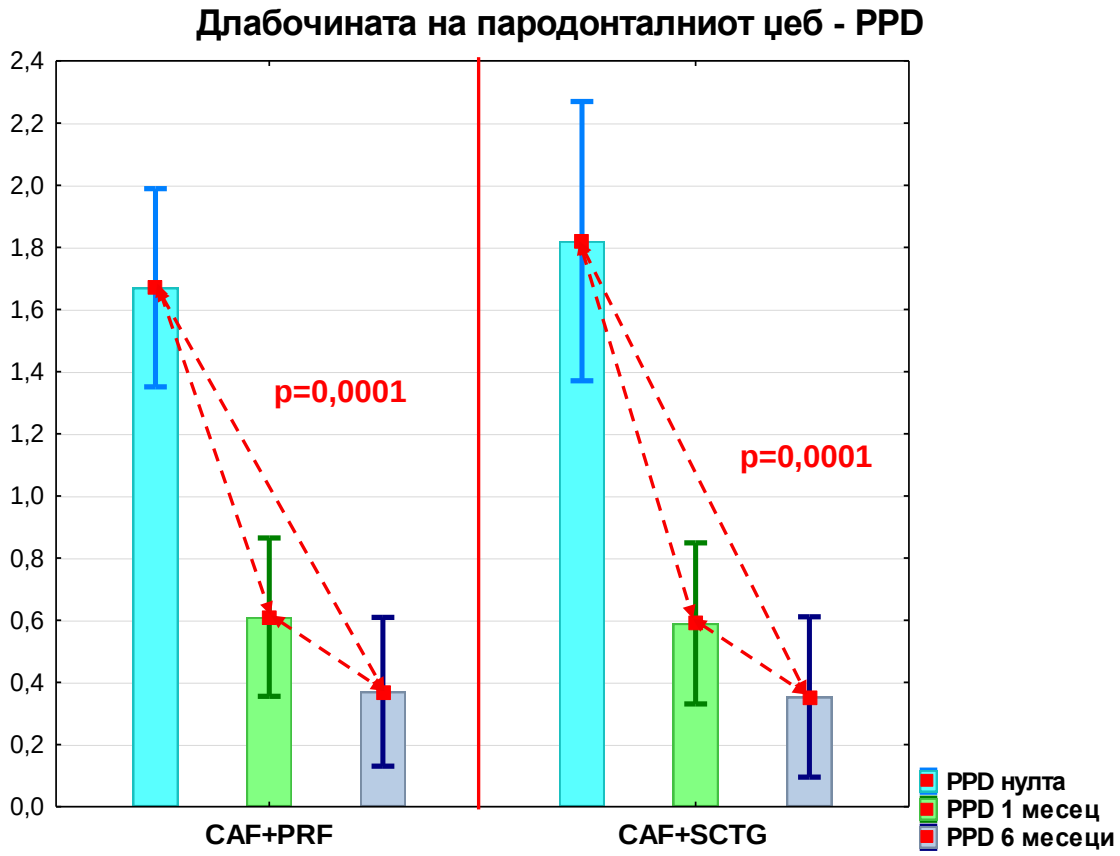


График 7. Интрагрупна споредба според PPD во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периоди

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вредност на PPD во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 6 и график бр. 8):

- 1 месец /нулта (Z=-4,708; p=0,0001) - PPD1 m <PPD нулта имаа 29 (96,67%), а PPD1 m =PPD нулта имаа 1 (3,33%) пациенти;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,798; p=0,0001) – PPD6 m <PPD нулта имаа 30 (100%) пациенти;
- 6 месеци /1 месец (Z=2,264; p=0,024) – PPD6 m <PPD1 m имаа 17 (56,67%), а PPD6 m >PPD1 m имаа 4 (13,33%) и PPD6m =PPD1 m имаа 9 (30%) пацинети.

Разлика PPD нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на PPD помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на PPD (нулта – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 1,30±0,78 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 1,47±0,94 mm (табела бр. 7 и график бр. 8).

Меѓугрупна споредба	Длабочина на парадонтален џеб – PPD (mm)		
	N	Mean Diff. ± SD (нулта – 6 месци)	P
Групи			
CAF+PRF	30	1,30±0,78	Z=-0,118; p=0,9058
CAF+SCTG	30	1,47±0,94	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann Whitney U test; *сигнификантно за p<0,05			

Табела 7. Меѓугрупна споредба на разлика во просечна PPD во две временски комбинации

Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност на PPD помеѓу нулта време и 6 месеци за Mann-Whitney U Test: Z=-0,118; p=0,9058 (табела бр. 7 и график бр. 8).

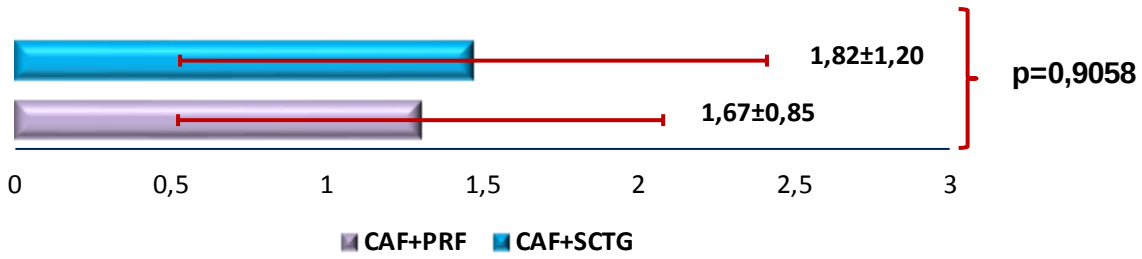


График 8. Меѓугрупна споредба на разлика (нулта-6 месеци) во просечна PPD

5.2.1.2. Меѓугрупна споредба на PPD

Во рамките на анализата направена беше споредба на вредностите добиени за пародонталниот џеб - PPD меѓу пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Споредбата беше направена во 3 временски комбинации, и тоа на: нулта ден предоперативно, на месец и 6 месеци постоперативно (табела бр. 8 и график бр. 10).

Меѓугрупна споредба	Длабочина на парадонтален џеб – PPD (mm)						
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	
Нулта							
CAF+PRF	30	1,67±0,85	0,30/ 3,80	1	1,3	2,1	Z=0,007; p=0,9941
CAF+SCTG	30	1,82±1,20	0,20/ 5,00	1	1,5	2,1	
1 месец							
CAF+PRF	30	0,61±0,68	0,00/ 2,40	0	0,4	1	Z=0,044; p=0,9646
CAF+SCTG	30	0,59±0,69	0,00/ 3,10	0	0,3	1	
6 месеци							
CAF+PRF	30	0,37±0,64	0,00/ 2,30	0	0	0,8	Z=0,163; p=0,8708
CAF+SCTG	30	0,35±0,69	0,00/ 2,10	0	0	0,3	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 8. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според PPD во три временски комбинации

Нулта ден - просечна вредност на пародонталниот џеб - PPD на нулта ден пред интервенцијата изнесуваше во: а) CAF+PRF (испитувана) - 1,67±0,85 mm со мин./мак. од 0,30/ 3,80 mm, и б) CAF+SCTG (контролна) - 1,82±1,20 mm со мин./мак. од 0,20/ 5,00 mm. На нулта ден пред интервенцијата анализата укажа на несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=0,007; p=0,9941) (табела бр. 8 и график бр. 9);

1 месец – во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на пародонталниот џеб - PPD изнесуваше консеквентно 0,61±0,68 mm vs. 0,59±0,69 mm со мин./мак. од 0,00/ 2,40 mm vs. 0,00/ 3,10 mm. Немаше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF и CAF+SCTG во однос на висината на PPD на 1 месец од интервенцијата (Mann-Whitney U Test: Z=0,044; p=0,9646) (табела бр. 8 и график бр. 9);

6 месеци – во CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група просечната вредност на пародонталниот џеб - PPD изнесуваше консеквентно 0,61±0,68 mm vs. 0,37±0,64 mm со мин./мак. вредност од 0,00/ 2,30 mm vs. 0,00/ 2,10 mm. Немаше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF и CAF+SCTG во однос на димензиите на PPD на 6 месеци после интервенцијата (Mann-Whitney U Test: Z=0,163; p=0,8708) (табела бр. 8 и график бр. 9).

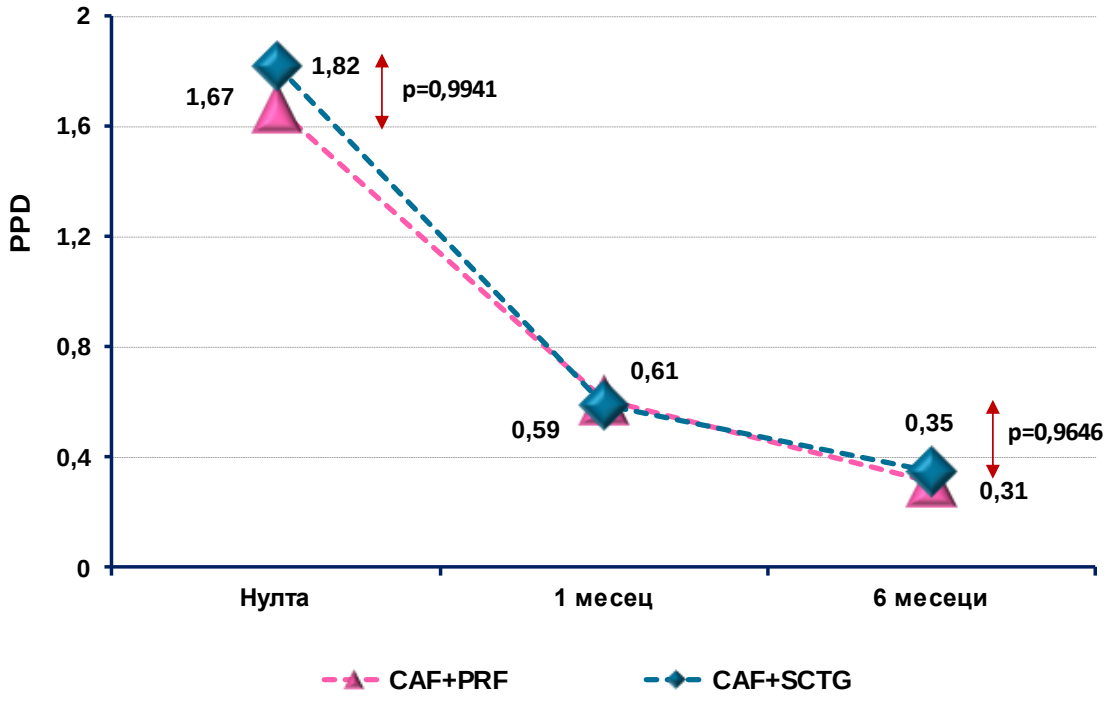


График 9. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според PPD во три временски периода

5.2.2. Вертикална димензија на гингивална рецесија - VGR

Вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR) претставуваше растојание од CEJ до маргиналната гингива и беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски комбинации, и тоа на: нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

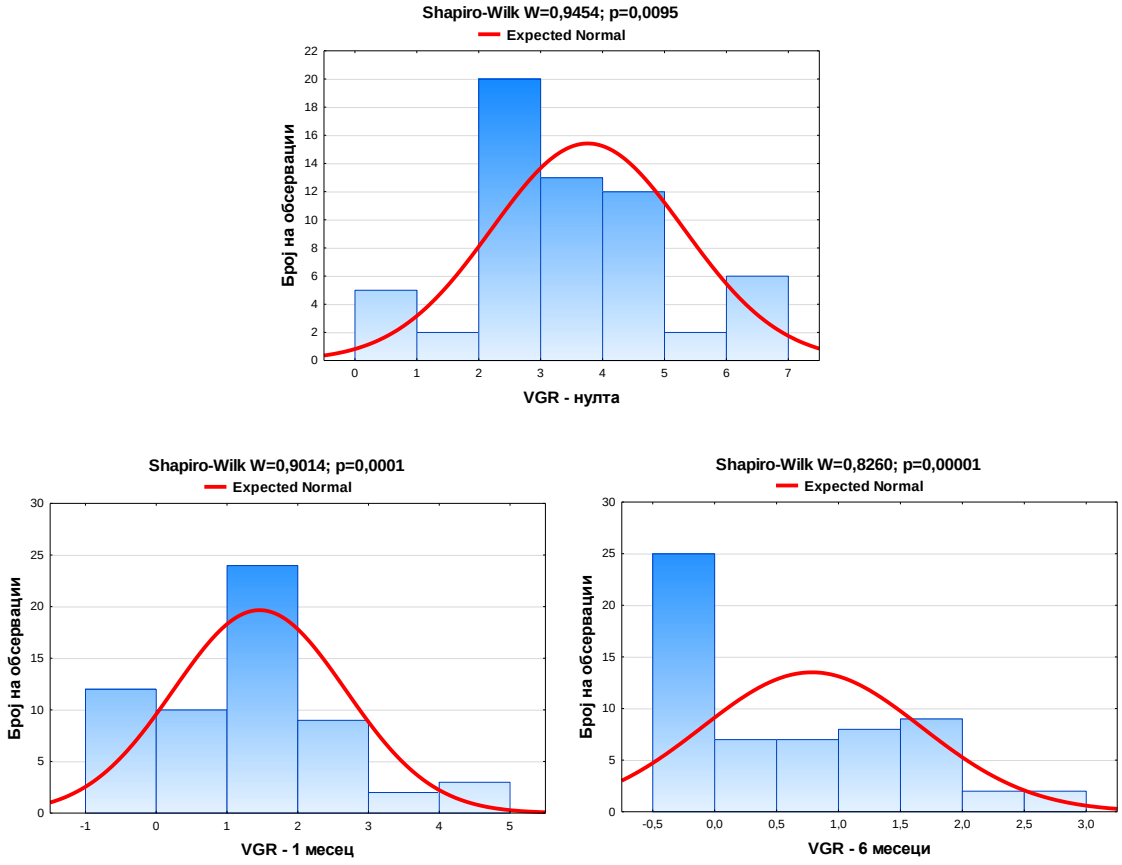


График 10. Дистрибуција на фреквенции на VGR во три временски периода

Дистрибуцијата на вредностите добиени за вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски комбинации на мерење, и тоа за: а) нулта ден – Shapiro-Wilk W=0,9454; p=0,0095; б) 1 месец – Shapiro-Wilk W=0,9014; p=0,0001; и в) 6 месеци – Shapiro-Wilk W=0,8260; p=0,00001 (график бр. 8). Согласно неправилната дистрибуција во понатамошната анализа беа применети соодветни тестови (график бр. 10).

7.2.2.1. Интрагрупна споредба на VGR

Вертикалната димензија на гингивалната рецесија - VGR (mm) беше споредувана за секое од 3-те временски комбинации на мерење (нулта ден, на 1 месец и 6 месеци постоперативно) и тоа поединечно за CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група (табела бр. 9-12 и график бр. 11-13).

Интрагрупна споредба	Вертикалната димензија на гингивалната рецесија – VGR (mm)					P
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
CAF+PRF						
Нулта ден	30	3,33±1,19	1,0/ 6,5	3,0 (2,7 - 4,0)	3,00	$X^2_{(2)}$=51,860; p=0,0001*
1 месец	30	1,24±1,12	0,0/ 5,0	1,2 (0,2 - 1,8)	1,77	
6 месеци	30	0,59±0,69	0,0/ 2,0	0,2 (0 - 1,2)	1,23	
CAF+SCTG						
Нулта ден	30	4,19±1,75	1,0/ 7,0	4,0 (3,0 – 5,0)	3,00	$X^2_{(2)}$=50,807 p=0,0001*
1 месец	30	1,68±1,28	0,0/ 5,0	1,5 (1,0 - 2,4)	1,73	
6 месеци	30	0,97±1,02	0,0/ 3,0	0,7 (0,0 – 2,0)	1,27	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Friedman Test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 9. Интрагрупна споредба според VGR на CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски комбинации

CAF+PRF (испитувана) група – просечната вертикална димензија на гингивалната рецесија - VGR во групата CAF+SCTG (контролна) беше најголема на нулта ден пред интервенцијата и изнесуваше 3,33±1,19 mm со мин./мак. од 1/ 6,5 mm и 50% на пациенти со вредност на VGR ≥3 mm за Median IQR=3 (2,7 - 4,0) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше опаѓање на просечната вредност на VGR на 1,24±1,12 mm со мин./мак. од 0/ 5 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥1,2 mm за Median IQR=1,2 (0,2 - 1,8). Добиените вредности за вертикалната гингивална рецесија - VGR беа најмали 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 0,59±0,69 mm со мин./мак. вредност од 0/ 2 mm и 50% пациенти со VGR ≥0,2 mm за Median IQR=0,2 (0 - 1,2) mm. Во групата **CAF+SCTG (контролна) утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на VGR меѓу трите времиња на мерење** (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=51,860; p=0,0001) во прилог на сигнификантно најмала верикална димензија на VGR на 6 месеци по интервенцијата (табела бр. 10 и график бр. 10).

CAF+SCTG (контролна) група – просечната вертикалната димензија на гингивалната рецесија - VGR во групата CAF+SCTG (контролна) беше најголема во нулта време пред интервенцијата и изнесуваше 4,19±1,75 mm со мин./мак. од 1,0/ 7,0 mm и 50% на пациенти со вредност на VGR ≥4 mm за Median IQR=4,0 (3,0 – 5,0) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше опаѓање на просечната вредност на VGR на 1,68±1,28 mm со мин./мак. од 0,0/ 5,0 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥0 mm. Добиените вертикални димензии на гингивалната рецесија - VGR беа најмали 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 0,97±1,02 mm со мин./мак. вредност од 0,0/ 3,0 mm и 50% пациенти со VGR≥0,7 mm за Median IQR=0,7 (0,0 – 2,0) mm. **Согледана беше сигнификатна разлика во вредностите на VGR меѓу трите временски комбинации на мерење во прилог на најниска VGR на 6 месеци по интервенцијата** (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=50,807; p=0,0001) (табела бр. 10 и график бр. 11).

Групи	Вертикалната димензија на гингивалната рецесија – VGR (mm)		
	1 месец / нулта ден	6 месеци / нулта ден	6 месеци / 1 месец ден
CAF+PRF			
Z	-4,787[c]	-4,788)[c]	-3,836)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,013*
Утврдена промена	VGR1м<VGRн -30 VGR1м>VGRн -0 VGR1м=VGRн -0	VGR6м<VGRн -30 VGR6м>VGRн -0 VGR6м=VGRн -0	VGR6м<VGR1м -20 VGR6м>VGR1м -4 VGR6м=VGR1м -6
CAF+SCTG			
Z	-4,708[c]	-4,788)[c]	-3,345)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,001*
Утврдена промена	VGR1м<VGRн -30 VGR1м>VGRн -0 VGR1м=VGRн -0	VGR6м<VGRн -30 VGR6м>VGRн -0 VGR6м=VGRн -0	VGR6м<VGR1м -19 VGR6м>VGR1м -5 VGR6м=VGR1м -6
м=месец; н=нулта ден; * Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 c. базирано врз позитивни рангови			

Табела 10. Споредба на VGR во три временски комбинации во CAF+PRF/ CAF+SCTG

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на VGR, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на

добиените резултати прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (табела бр. 10 и график бр. 11).

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вертикална димензија на гингивалната рецесија - VGR во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 10 и график бр. 11):

- 1 месец /нулта ден (Z=-4,787; p=0,0001) - VGR1 m <VGR нулта имаа 30 (100%), а VGR6 m >VGR нулта и VGR6 m=VGR1 m немаше кај ниеден пациент;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,788; p=0,0001) – VGR6 m <VGR нулта имаа 30 (100%), а VGR6 m >VGR нулта и VGR6 m=VGR нулта немаше ниту еден пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=3,836; p=0,013) – VGR6 m <VGR1 m имаа 20 (6,67%), а VGR6 m >VGR1 m имаа 4 (13,33%) и VGR6 m=VGR1 m имаа 6 (20%) пациенти.

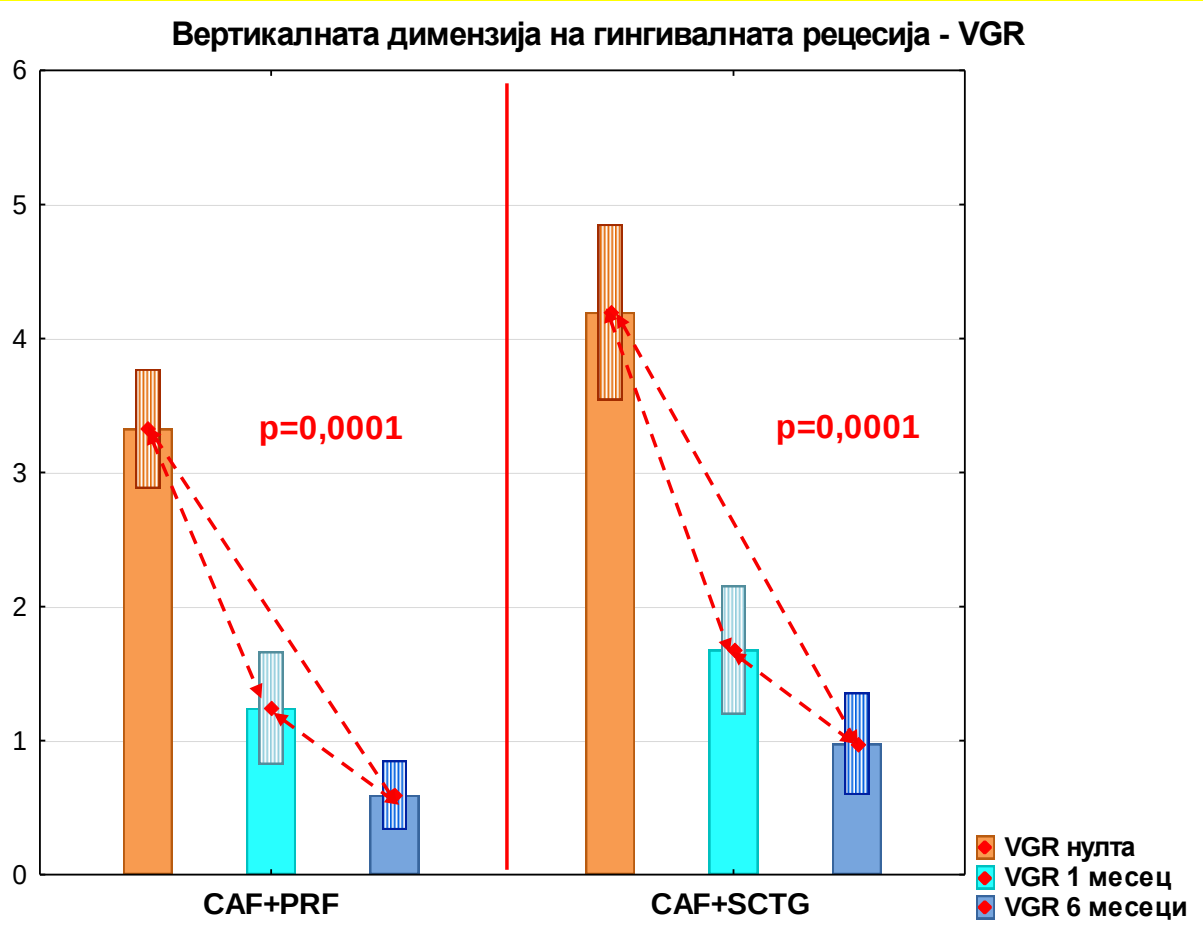


График 11. Интрагрупна споредба според VGR во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периода

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вредност на VGR во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 10 и график бр. 11):

- 1 месец /нулта (Z=-4,708; p=0,0001) - VGR1 m<VGR нулта имаа 30 (100%), додека со вредности VGR6 m >VGR нулта и VGR12 m=VGRн немаше кај ниеден пациент;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,788; p=0,0001) – VGR6 m<VGR нулта имаа 30 (100%) пацинети, а VGR6 m >VGR нулта и VGR12 m=VGRн немаше кај ниеден пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-3,345; p=0,001) – VGR6 m<VGR1 m имаа 19 (63,33%), а VGR6 m>VGR1 m имаа 5 (16,67%) и VGR6 m=VGR1 m имаа 6 (20%) пациенти.

Разлика VGR нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на VGR помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на VGR (нулта – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 2,75±1,09 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 3,22±1,19 mm (табела бр. 11 и график бр. 12).

Меѓугрупна Споредба	Вертикалната димензија на гингивалната рецесија – VGR (mm)		
	N	Mean Diff. ± SD (нулта – 6 месци)	P
Групи			
CAF+PRF	30	2,75±1,09	Z=-1,744; p=0,0811
CAF+SCTG	30	3,22±1,19	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann Whitney U test; *сигнификантно за p<0,05			

Табела 11. Меѓугрупна споредба на разлика во просечна VGR во две временски комбинации

Немаше сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност на VGR помеѓу нулта време и 6 месеци за Mann-Whitney U Test: Z=-1,744; p=0,0811 (табела бр. 11 и график бр. 12).

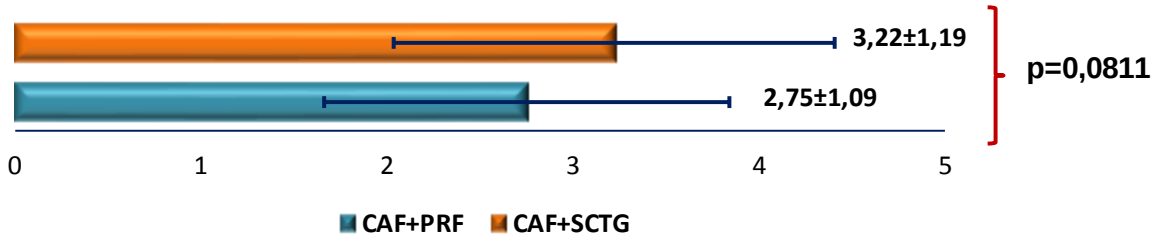


График 12. Меѓугрупна споредба на разлика (нулта-6 месеци) во просечна VGR

5.2.2.2. Меѓугрупна споредба на VGR

Во рамките на анализата направена беше споредба на вредностите добиени за вертикалната димензија на гингивалната рецесија меѓу пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Споредбата беше направена во 3 временски периода, и тоа на: нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно) (табела бр. 12 и график бр. 13).

Меѓугрупна споредба	Вертикалната димензија на гингивалната рецесија – VGR (mm)						
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Percentiles			P
				25th	50th (Median)	75th	
Нулта							
CAF+PRF	30	3,33±1,19	1,0/ 6,5	2,7	3,0	4,0	Z=-2,454; p=0,0518
CAF+SCTG	30	4,19±1,75	1,0/ 7,0	3,0	4,0	5,0	
1 месец							
CAF+PRF	30	1,24±1,12	0,0/ 5,0	0,2	1,2	1,8	Z=-1,404; p=0,1602
CAF+SCTG	30	1,68±1,28	0,0/ 5,0	1,0	1,5	2,4	
6 месеци							
CAF+PRF	30	0,59±0,69	0,0/ 2,0	0	0,2	1,2	Z=-1,331; p=0,1833
CAF+SCTG	30	0,97±1,02	0,0/ 3,0	0	0,7	2	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 12. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според VGR во три временски периода

Нулта ден – просекот на вертикалната димензија на гингивалната рецесија - VGR на нулта ден пред интервенцијата изнесуваше во: а) CAF+PRF (испитувана) - 3,33±1,19 mm со мин./мак. од 1,0/ 6,5 mm; и б) CAF+SCTG (контролна) - 4,19±1,75 mm со мин./мак. од 1,0/ 7,0 mm. На нулта ден пред интервенцијата анализата укажа на несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=-2,454; p=0,0518) (табела бр. 12 и график бр. 13);

1 месец – во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на вертикалната димензија на гингивалната рецесија - VGR изнесуваше консеквентно 1,24±1,12 mm vs. 1,68±1,28 mm со мин./мак. од 0,0/ 5,0 mm во двете групи. Утврдена беше несигнификантно пониска просечна вредност на VGR на 1 месец по интервенцијата во групата CAF+PRF споредено со групата CAF+SCTG (Mann-Whitney U Test: Z=-1,404; p=0,1602) (табела бр. 12 и график бр. 13);

6 месеци – во CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група просечната вредност на вертикалната димензија на гингивалната рецесија - VGR изнесуваше консеквентно 0,59±0,69 mm vs. 0,97±1,02 mm со мин./мак. вредност од консеквнетно 0,0/ 2,0 mm vs. 0,0/ 3,0 mm. Утврдена беше несигнификантно пониска просечна вредност на VGR на 6 месеци по интервенцијата во групата CAF+PRF споредено со групата CAF+SCTG (Mann-Whitney U Test: Z=-1,331; p=0,1833) (табела бр. 12 и график бр. 13);

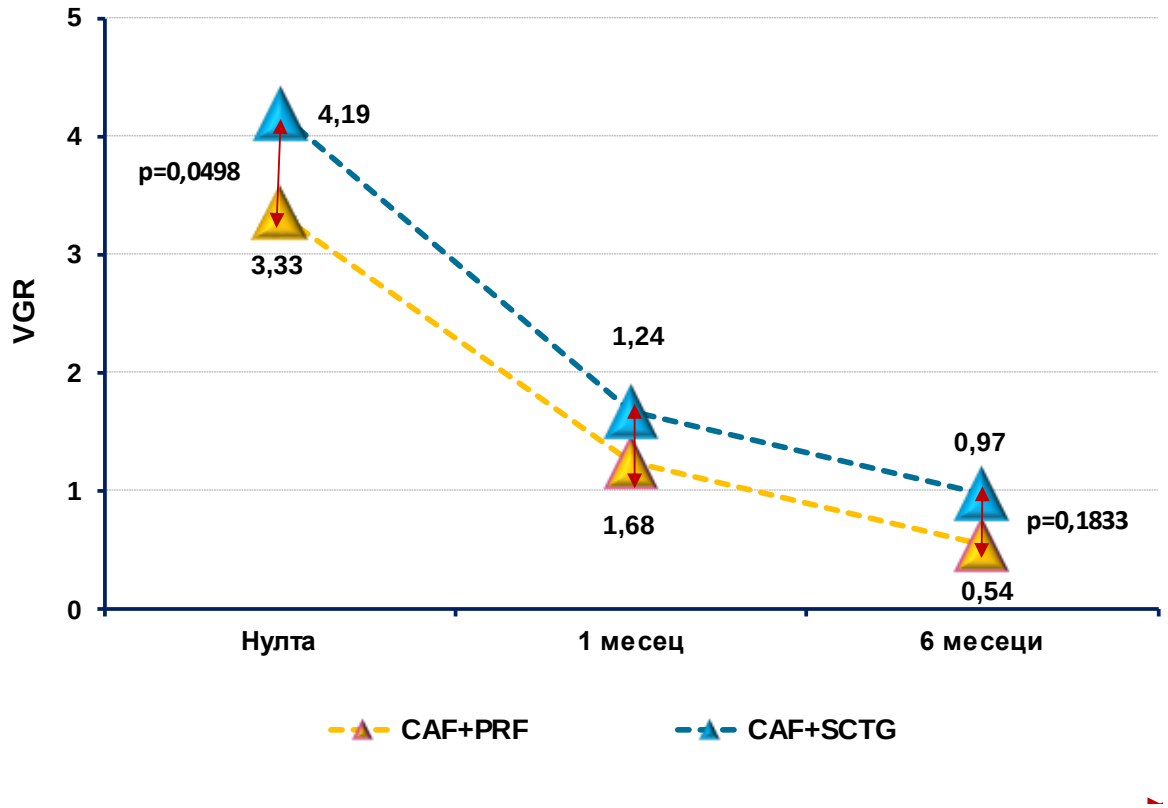


График 13. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според VGR во три временски комбинации

5.2.3. Клиничка загуба на припој - CAL

Клиничката загуба на припој (CAL) претставува растојание од CEJ до дното на пародонталниот џеб. Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски комбинации, и тоа на: нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

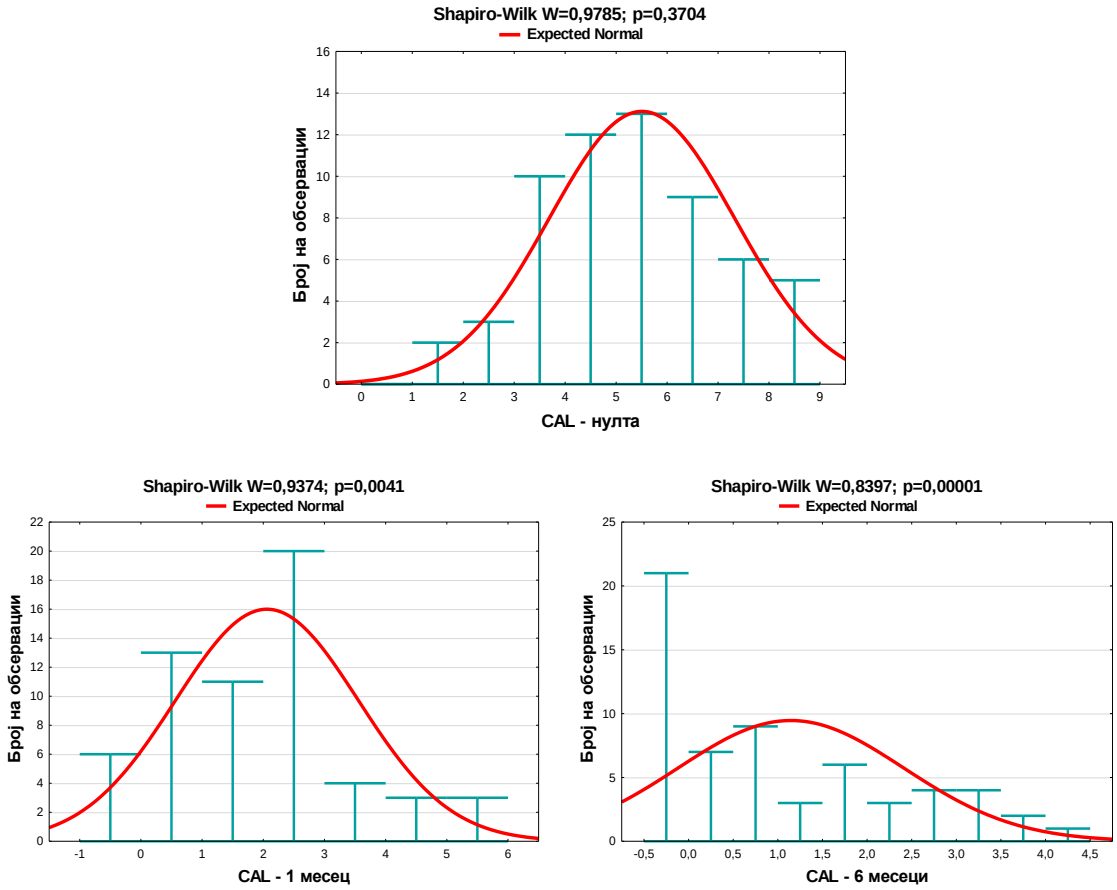


График 14. Дистрибуција на фреквенции на CAL во три временски комбинации

Дистрибуцијата на вредностите добиени за клиничка загуба на припој (CAL) во трите временски периода на мерење укажа за: а) нулта ден - Shapiro-Wilk W=0,9785; p=0,3704; б) 1 месец - Shapiro-Wilk W=0,9374; p=0,0041; и в) 6 месеци - Shapiro-Wilk W=0,8397; p=0,00001 (график бр. 14). Согледана беше комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите на добиените вредности за CAL согласно што беа применети соодветни тестови за анализа.

5.2.3.1. Интрагрупна споредба на CAL

Клиничката загуба на припој - CAL (mm) беше споредуван во секое од 3-те временски комбинации на мерење (нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци по интервенцијата) и тоа поединечно за пациентите од CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група (табела бр. 13-16 и график бр. 15-17).

Интрагрупна споредба	Клиничка загуба на припој – CAL (mm)					p
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
CAF+PRF						
Нулта ден	30	4,99±1,45	2,3/ 0,0	4,6 (4,0 – 5,9)	3,00	$X^2_{(2)}$=53,966; p=0,0001*
1 месец	30	1,85±1,42	0,0/ 6,0	1,3 (1,0-2,6)	1,87	
6 месеци	30	0,96±1,09	0,0/ 3,3	0,5 (0,0-2,0)	1,13	
CAF+SCTG						
Нулта ден	30	6,02±2,03	1,2/ 9,0	6,0 (4,9-8,0)	3,00	$X^2_{(2)}$=50,966 p=0,0001*
1 месец	30	2,27±1,57	0,0/ 6,0	2,4 (1,1-2,8)	1,77	
6 месеци	30	1,33±1,41	0,0/ 4,1	0,8 (0,0-2,5)	1,23	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Friedman Test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 13. Интрагрупна споредба според CAL на CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски комбинации

CAF+PRF (испитувана) група – просечната клиничка загуба на припој - CAL во групата CAF+PRF (испитувана) беше најголема на нулта ден пред интервенцијата и изнесуваше 4,99±1,45 mm со мин./мак. од 2,3/ 0,0 mm и 50% на пациенти со вредност на CAL ≥4,6 mm за Median IQR=4,6 (4,0 – 5,9) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше опаѓање на просечната вредност на CAL на 1,85±1,42 mm со мин./мак. од 0,0/ 6,0 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥1,3 mm за Median IQR=1,3 (1,0-2,6). Добиените вредности за клиничка загуба на припој - CAL беа најмали 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 0,96±1,09 mm со мин./мак. вредност од 0,0/ 3,3 mm и 50% пациенти со CAL ≥0,5 mm за Median IQR=0,5 (0,0-2,0) mm. Во групата **CAF+PRF (испитувана) утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на CAL меѓу трите временски комбинации на мерење** (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=53,966; p=0,0001) во прилог на сигнификантно најмала клиничка загуба на припој - CAL на 6 месеци по интервенцијата (табела бр. 13 и график бр. 15).

CAF+SCTG (контролна) група – просечната клиничка загуба на припој (CAL) во групата CAF+SCTG (контролна) беше најголема во нулта време пред интервенцијата и изнесуваше 6,02±2,03 mm со мин./мак. од 1,2/ 9,0 mm и 50% на пациенти со вредност на CAL ≥6 mm за Median IQR=6,0 (4,9-8,0) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше опаѓање просечната вредност на CAL на 2,27±1,57 mm со мин./мак. од 0,0/ 6,0 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥2,4 mm за Median IQR=2,4 (1,1-2,8) mm. Добиените вредности на CAL беа најмали 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 1,33±1,41 mm со мин./мак. вредност од 0,0/ 4,1 mm и 50% пациенти со CAL≥0,8 mm за Median IQR=0,8 (0,0-2,5) mm. Во контролната група **CAF+SCTG утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на CAL меѓу трите временски комбинации на мерење** во пролог на најниска CAL на 6 месеци по интервенцијата (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=50,966; p=0,0001) (табела бр. 14 и график бр. 15).

Групи	Клиничка загуба на припој – CAL (mm)		
	1 месец / нулта ден	6 месеци / нулта ден	6 месеци / 1 месец ден
CAF+PRF			
Z	-4,785[c]	-4,784)[c]	-4,014)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	CAL1м<CALн -30 CAL1м>CALн -0 CAL1м=CALн -0	CAL6м<CALн -30 CAL6м>CALн -0 CAL6м=CALн -0	CAL6м<CAL1м -25 CAL6м>CAL1м -3 CAL6м=CAL1м -2
CAF+SCTG			
Z	-4,783[c]	-4,785)[c]	-3,023)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,003*
Утврдена промена	CAL1м<CALн -30 CAL1м>CALн -0 CAL1м=CALн -0	CAL6м<CALн -30 CAL6м>CALн -0 CAL6м=CALн -0	CAL6м<CAL1м -21 CAL6м>CAL1м -5 CAL6м=CAL1м -4
м=месец; н=нулта ден; * Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 c. базирано врз позитивни рангови			

Табела 14. Споредба на CAL во три временски комбинации во CAF+PRF/ CAF+SCTG

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на CAL, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на добиените резултати прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (табела бр. 14).

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вертикална димензија на клиничка загуба на припој - CAL во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 11):

- 1 месец /нулта ден (Z=-4,785; p=0,0001) - CAL1 m <CAL нулта имаа 30 (100%), а CAL6 m >CAL нулта и CAL12 m=CALн немаше кај ниеден пациент;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,788; p=0,0001) – CAL6 m <CAL нулта имаа 30 (100%), а CAL6 m >CA Lнулта и CAL6 m=CALнулта немаше ниту еден пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-4,014; p=0,0001) – CAL6 m <CAL1м имаа 25 (83,33%), а CAL6 m >CAL1 m имаа 3 (10%) и CAL6 m=CAL1 m имаа 4 (13,33%) пациенти.
-

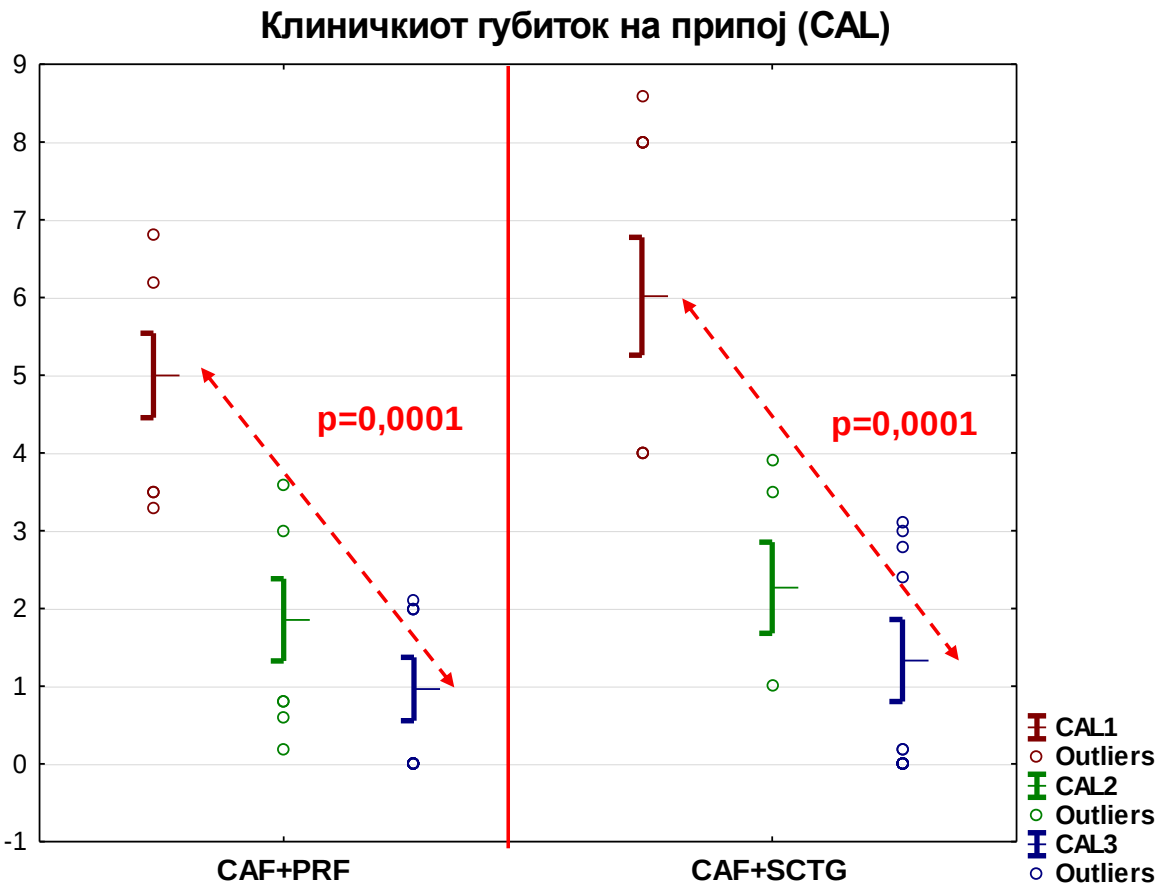


График 15. Интрагрупна споредба според CAL во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски комбинации

Во **CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вредност на CAL** во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 14 и график бр. 15):

- 1 месец /нулта (Z=-4,783; p=0,0001) - CAL1 m <CAL нулта имаа 30 (100%), додека со вредности CAL6 m >CAL нулта и CAL16 m=CAL1 немаше кај ниеден пациент;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,785; p=0,0001) – CAL6 m<CAL нулта имаа 30 (100%) пацинети, а CAL6 m >CAL нулта и CAL12 m=CALн немаше кај ниеден пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-3,023; p=0,003) – CAL6 m<CAL1 m имаа 21 (70%), а CAL6 m>CAL1 m имаа 5 (16,67%) и CAL6 m=CAL1 m имаа 4 (13,33%) пациенти.

Разлика CAL нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на клиничка загуба на припој - CAL помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 15 и график бр. 16).

Утврдено беше дека разликата на кличката загуба на припој - CAL (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 4,03±1,45 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 4,69±1,44 mm (табела бр. 15 и график бр. 16).

Меѓугрупна споредба	Клиничка загуба на припој – CAL (mm)		
	N	Mean Diff. ± SD (нулта – 6 месци)	P
Групи			
CAF+PRF	30	4,03±1,45	Z=-1,878; p=0,0604
CAF+SCTG	30	4,69±1,44	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann Whitney U test; *сигнификантно за p<0,05			

Табела 15. Меѓугрупна споредба на разлика во просечна CAL во две временски комбинации

Немаше сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност на клиничката загуба на припој - CAL помеѓу нулта време и 6 месеци за Mann-Whitney U Test: Z=-1,878; p=0,0604 (табела бр. 15 и график бр. 16).

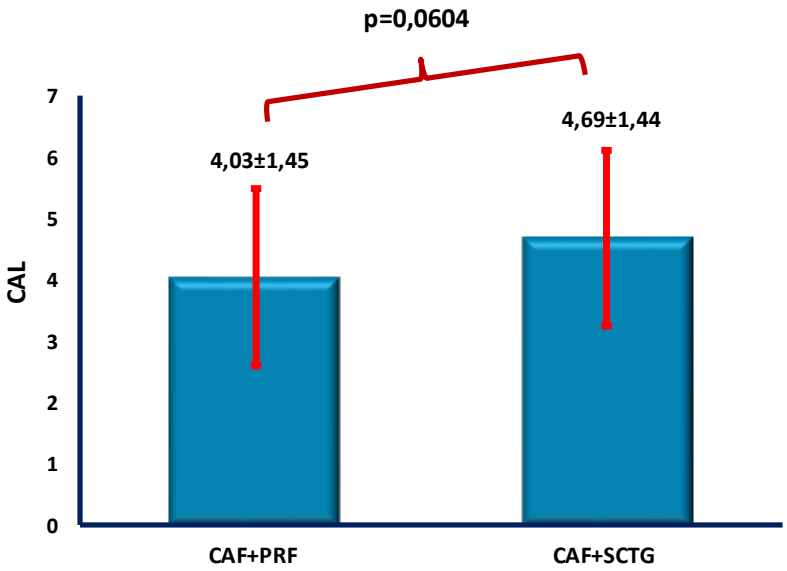


График 16. Меѓугрупна споредба на разлика (нулта-6 месеци) во просечна CAL

5.2.3.2. Меѓугрупна споредба на CAL

Во рамките на анализата направена беше споредба на вредностите добиени за клиничката загуба на припој - **CAL** помеѓу пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Споредбата беше направена во 3 временски комбинации, и тоа на нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно) (табела бр. 16 и график бр. 17).

Нулта ден – просекот на клиничката загуба на припој - CAL на нулта ден пред интервенцијата изнесуваше во: а) CAF+PRF (испитувана) - 4,99±1,45 mm со мин./мак. од 2,3/ 0,0 mm; и б) CAF+SCTG (контролна) - 6,02±2,03 mm со мин./мак. од 1,2/ 9,0 mm. На нулта ден пред интервенцијата анализата укажа на несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=-2,498; p=0,0524) (табела бр. 16 и график бр. 17).

Меѓугрупна споредба	Клиничка загуба на припој – CAL (mm)						
	Број (N)	Mean± SD	Мин/.Мак. (Min/Max)	Percentiles			P
				25th	50th (Median)	75th	
Нулта							
CAF+PRF	30	4,99±1,45	2,3/ 0,0	4,0	4,6	5,9	Z=-2,498; p=0,0524
CAF+SCTG	30	6,02±2,03	1,2/ 9,0	4,9	6,0	8,0	
1 месец							
CAF+PRF	30	1,85±1,42	0,0/ 6,0	1,0	1,3	2,6	Z=-1,257; p=0,2089
CAF+SCTG	30	2,27±1,57	0,0/ 6,0	1,1	2,4	2,8	
6 месеци							
CAF+PRF	30	0,96±1,09	0,0/ 3,3	0,0	0,5	2,0	Z=-0,798; p=0,4246
CAF+SCTG	30	1,33±1,41	0,0/ 4,1	0,0	0,8	2,5	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 16. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според CAL во три временски комбинации

1 месец – во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на клиничката загуба на припој - CAL изнесуваше консеквентно 1,85±1,42 со мин./мак. од 0,0/ 6,0 vs. 2,27±1,57 со мин./мак. од 0,0/ 6,0 mm. Утврдена беше несигнификантно пониска просечна вредност на CAL на 1 месец по интервенцијата во групата CAF+PRF споредено со групата CAF+SCTG (Mann-Whitney U Test: Z=-1,257; p=0,2089) (табела бр. 16 и график бр. 17);

6 месеци – во CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група просечната вредност на клиничката загуба на припој - CAL изнесуваше консеквентно 0,96±1,09 mm vs. 1,33±1,41 mm со мин./мак. вредност од консеквентно 0,0/ 3,3 mm vs. 1,33±1,41мм. Утврдена беше несигнификантно пониска просечна вредност на CAL на 6 месеци по интервенцијата во групата CAF+PRF споредено со групата CAF+SCTG (Mann-Whitney U Test: Z=-0,789; p=0,4246) (табела бр. 16 и график бр. 17);

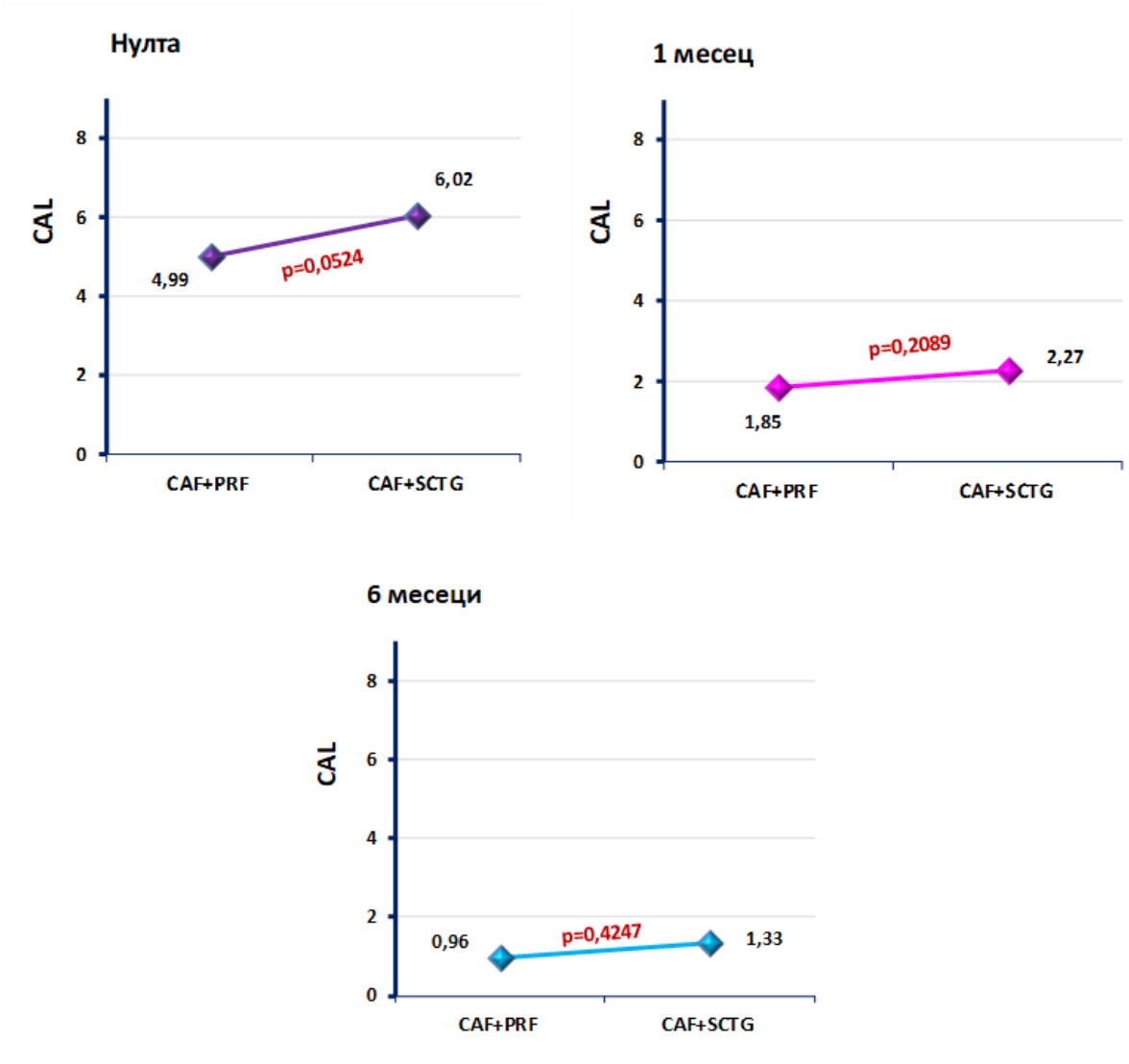


График 17. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според CAL во три временски комбинации

7.2.4. Ширина на кератинизирана гингива – KAW

Ширината на кератинизирана гингива (KAW) претставува растојание од работ на маргиналната гингива до мукогингивалната граница по Lang и Löe. Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи на пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата на KAW беше направена за 3 временски комбинации, и тоа нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразен во милиметри (mm).

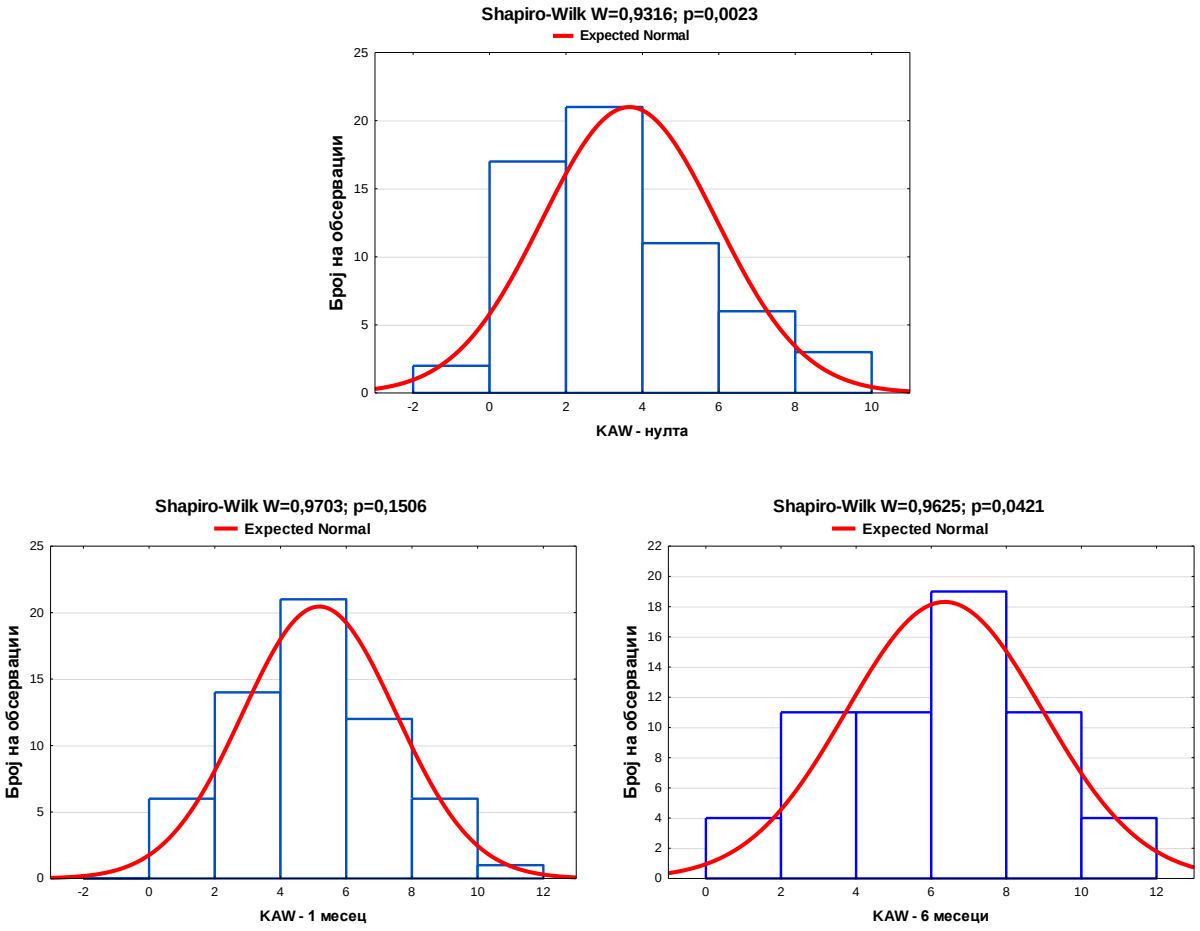


График бр. 18. Дистрибуција на фреквенции на KAW во три временски комбинации

Дистрибуцијата на фреквенциите на добиените вредности за KAW во трите временски периода на мерење укажа за: а) нулта ден - Shapiro-Wilk W=0,9316; p=0,0023, б) 1 месец - Shapiro-Wilk W=0,9703; p=0,1506 и в) 6 месеци - Shapiro-Wilk W=0,9625; p=0,0421 (график бр. 18). Утврдена беше комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите на добиените вредности за KAW согласно што во понатамошната анализа беа применети соодветни тестови.

5.2.4.1. Интрагрупна споредба на KAW

Ширината на кератинизирана гингива беше споредувана во секое од 3-те временски комбинации на мерење (нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци по интервенцијата) и тоа поединечно за пациентите од CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група (табела бр. 17-20 и график бр. 19-21).

Интрагрупна споредба	Ширина на кератинизирана гингива – KAW (mm)					P
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
CAF+PRF						
Нулта ден	30	4,10±2,77	0/ 10,0	2,9 (2,0-6,3)	1,08	$X^2_{(2)}$=56,619; p=0,0001*
1 месец	30	5,42±2,61	1,5/ 10,2	5,0 (3,1-8,0)	1,95	
6 месеци	30	6,72±2,82	2,0/ 11.0	7,0 (4,1-9,0)	2,97	
CAF+SCTG						
Нулта ден	30	3,22±1,57	0,0/ 7,0	3,1 (2,0-4,1)	1,03	$X^2_{(2)}$=55,635 p=0,0001*
1 месец	30	4,95±2,04	0,9/ 9,0	5,1 (3,1-6,5)	2,05	
6 месеци	30	5,99±2,38	1,8/ 11,0	6,2 (3,8-7,2)	2,92	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Friedman Test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 17. Интрагрупна споредба според KAW на CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски комбинации

CAF+PRF (испитувана) група – просечната ширина на кератинизирана гингива - KAW во групата PRF+CAF (испитувана) беше најмала на нулта ден пред интервенцијата и изнесуваше 4,10±2,77 mm со мин./мак. од 0/ 10,0 mm и 50% на пациенти со вредност на KAW ≥2,9 mm за Median IQR=2,9 (2,0-6,3) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше растење на просечната вредност на KAW на 5,42±2,61 mm со мин./мак. од 1,5/ 10,2 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥5,0 mm за Median IQR=5,0 (3,1-8,0). Добиените вредности за ширината на кератинизирана гингива - KAW беа најголеми на 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 6,72±2,82 mm со мин./мак. вредност од 2,0/ 11.0 mm и 50% пациенти со KAW ≥7,0 mm за Median IQR=7,0 (4,1-9,0) mm. Во групата PRF+CAF (испитувана) утврдена беше сигнификантна разлика во вредностите на KAW меѓу трите временски комбинации на мерење (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=56,619; p=0,0001) во прилог на сигнификантно најголема ширина на кератинизирана гингива - KAW на 6 месеци по интервенцијата (табела бр. 17 и график бр. 19).

CAF+SCTG (контролна) група – просечната ширина на кератинизирана гингива (KAW) во групата CAF+SCTG (контролна) беше најмала во нулта време пред интервенцијата и изнесуваше 3,22±1,57 mm со мин./мак. од 0,0/ 7,0 mm и 50% на пациенти со вредност на KAW ≥3,1 mm за Median IQR=3,1 (2,0-4,1) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше растење на просечната вредност на KAW на 4,95±2,04 mm со мин./мак. од 0,9/ 9,0 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥5,1 mm за Median IQR=5,1 (3,1-6,5) mm. Добиената ширина на кератинизирана гингива - KAW беа најголема на 6 месеци по интервенцијата и изнесуваше 5,99±2,38 mm со мин./мак. вредност од 1,8/ 11,0 mm и 50% пациенти со KAW≥6,2 mm за Median IQR=6,2 (3,8-7,2) mm. **Утврдена беше сигнификантна разлика во вредностите на KAW меѓу трите времиња на мерење** во прилог на највисока KAW на 6 месеци по интервенцијата (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=55,635; p=0,0001) (табела бр. 17 и график бр.19).

Групи	Ширина на кератинизирана гингива – KAW (mm)		
	1 месец / нулта ден	6 месеци / нулта ден	6 месеци / 1 месец ден
CAF+PRF			
Z	-4,460[c]	-4,709)[c]	-4,706)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	KAW1м<KAWн -0 KAW1м>KAWн -26 KAW1м=KAWн -4	KAW6м<KAWн -0 KAW6м>KAWн -29 KAW6м=KAWн -1	KAW6м<KAW1м -0 KAW6м>KAW1м -29 KAW6м=KAW1м -1
CAF+SCTG			
Z	-4,704[c]	-4,705)[c]	-4,592)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	KAW1м<KAWн -0 KAW1м>KAWн -29 KAW1м=KAWн -1	KAW6м<KAWн -0 KAW6м>KAWн -29 KAW6м=KAWн -1	KAW6м<KAW1м -1 KAW6м>KAW1м -27 KAW6м=KAW1м -2
м=месец; н=нулта ден; * Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 c. базирано врз позитивни рангови			

Табела 18. Споредба на KAW во три временски комбинации во CAF+PRF/ CAF+SCTG

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на KAW, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на

добиените резултати прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (табела бр. 18).

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисоки вредности на ширината на кератинизирана гингива - KAW во секое наредно мерење споредено со претходните и тоа (табела бр. 18 и график бр. 19):

- 1 месец /нулта ден (Z=-4,460; p=0,0001) - KAW1 m <KAW нулта немаше ниеден пациент, KAW6 m >KAW нулта имаа 26 (86,67%) и KAW12 m=KAWн имаа 4 (13,33%) пациенти;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,709; p=0,0001) – KAW6m <KAW нулта немаше ниеден пациент, KAW6 m >KAW нулта имаа 29 (96,67%) и KAW6 m=KAW нулта имаше 1 (3,33%) пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-4,706; p=0,0001) – KAW6 m <KAW1 m немаше ниеден пациент, KAW6 m >KAW1 m имаа 29 (96,67%) и KAW6 m=KAW1m имаше 1 (3,33%) пациенти.

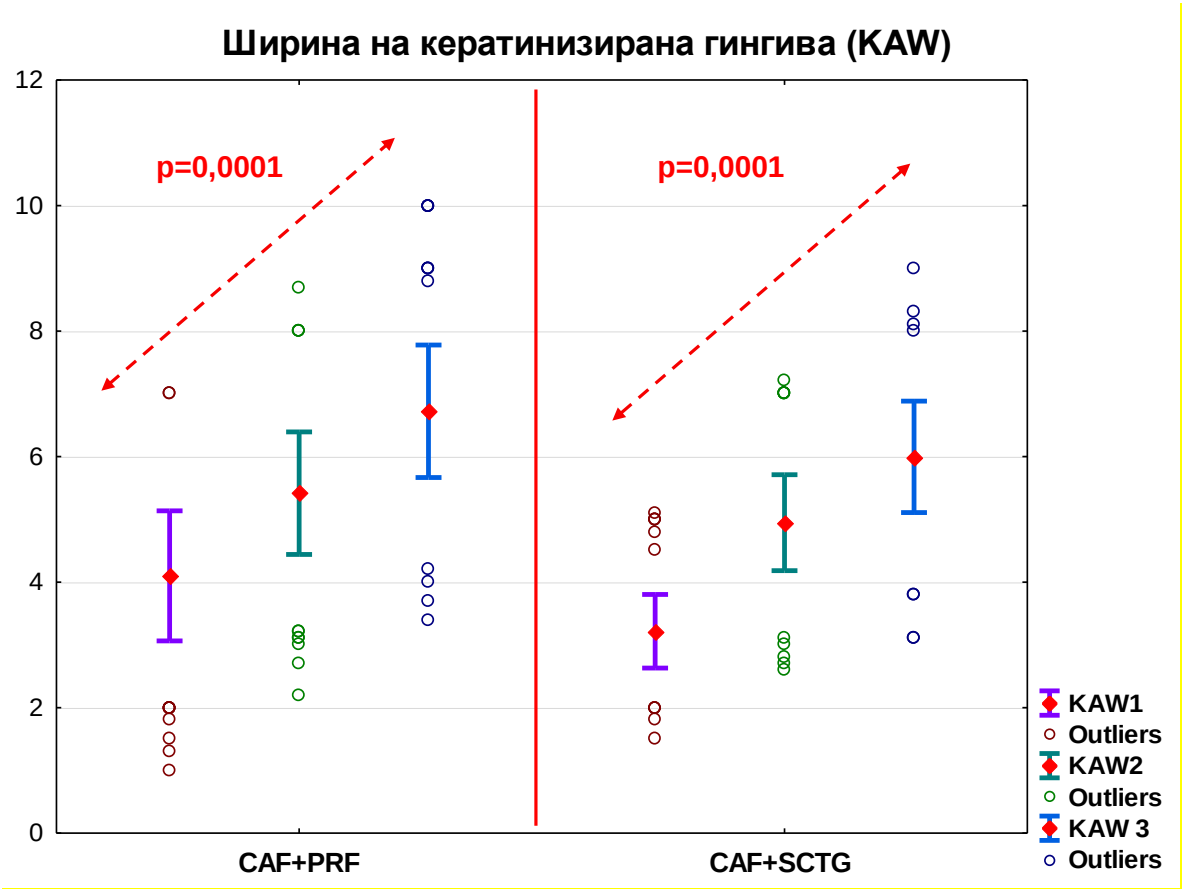


График 19. Интрагрупна споредба според KAW во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периоди

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на KAW во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 17 и график бр. 19):

- 1 месец /нулта ден (Z=-4,704; p=0,0001) - KAW1 m <KAW нулта немаше ниеден пациент, KAW6 m >KAW нулта имаа 29 (96,67%) и KAW12 m=KAWн имаше 1 (3,33%) пациент;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,705; p=0,0001) – KAW6 m <KAW нулта немаше ниеден пациент, KAW6 m >KAW нулта имаа 29 (96,67%) и KAW6 m=KAW нулта имаше 1 (3,33%) пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-4,706; p=0,0001) – KAW6 m <KAW1 m имаше 1 (3,33%) пациент, KAW6 m >KAW1 m имаа 27 (90%) и KAW6 m=KAW1м имаа 2 (6,67%) пациенти.

Разлика KAW нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на ширината на кератинизирана гингива - KAW помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 19 и график бр. 20).

Утврдено беше дека разликата на ширината на кератинизирана гингива - KAW (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 2,62±2,31 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 2,78±1,79 mm (табела бр. 19 и график бр. 20).

Меѓугрупна споредба	**Ширина на кератинизирана гингива – KAW (mm)**		
	N	**Mean Diff. ± SD (нулта – 6 месци)**	**P**
Групи			
CAF+PRF	30	2,62±2,31	Z=-1,049; p=0,2939
CAF+SCTG	30	2,78±1,79	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann Whitney U test; *сигнификантно за p<0,05			

Табела 19. Меѓугрупна споредба на разлика во просечна KAW во две временски комбинации

Немаше сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност на ширината на кератинизирана гингива - KAW помеѓу нулта време и 6 месеци за Mann-Whitney U Test: Z=-1,049; p=0,2939 (табела бр. 18 и график бр. 20).

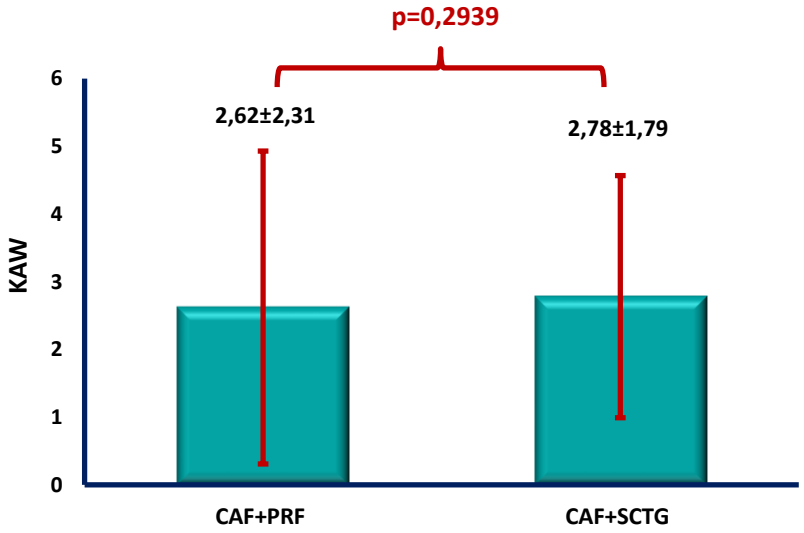


График 20. Меѓугрупна споредба на разлика (нулта-6 месеци) во просечна KAW

5.2.4.2. Меѓугрупна споредба на KAW

Дополнително, направена беше споредба на вредностите добиени за ширината на кератинизирана гингива - KAW помеѓу пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Споредбата беше направена во 3 временски периоди, и тоа: на нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно) (табела бр. 20 и график бр. 21).

Нулта ден – просекот на ширината на кератинизирана гингива - KAW на нулта ден пред интервенцијата изнесуваше во: а) CAF+PRF (испитувана) - 4,10±2,77 mm со мин./мак. од 0/ 10,0 mm и б) CAF+SCTG (контролна) - 3,22±1,57 mm со мин./мак. од 0,0/ 7,0 mm. На нулта ден пред интервенцијата анализата укажа на несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=0,739; p=0,4588) (табела бр. 20 и график бр. 21).

Меѓугрупна споредба	Ширина на кератинизирана гингива – KAW (mm)						
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	
Нулта							
CAF+PRF	30	4,10±2,77	0/ 10,0	2,0	2,9	6,3	Z=0,739; p=0,4588
CAF+SCTG	30	3,22±1,57	0,0/ 7,0	2,0	3,1	4,1	
1 месец							
CAF+PRF	30	5,42±2,61	1,5/ 10,2	3,1	5,0	8,0	Z=0,4213; p=0,6735
CAF+SCTG	30	4,95±2,04	0,9/ 9,0	3,1	5,1	6,5	
6 месеци							
CAF+PRF	30	6,72±2,82	2,0/ 11.0	4,1	7,0	9,0	Z=1,109; p=0,2675
CAF+SCTG	30	5,99±2,38	1,8/ 11,0	3,8	6,2	7,2	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 20. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според KAW во три временски периоди

1 месец – во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на ширината на кератинизирана гингива - KAW изнесуваше консеквентно 5,42±2,61 mm со мин./мак. од 1,5/ 10,2 mm vs. 4,95±2,04 mm со мин./мак. од 0,9/ 9,0 mm. Утврдена беше несигнификантно повисока просечна вредност на KAW на 1 месец по интервенцијата во групата CAF+PRF споредено со групата CAF+SCTG (Mann-Whitney U Test: Z=0,4213; p=0,6735) (табела бр. 20 и график бр. 21);

6 месеци – во CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група просечната вредност на ширината на кератинизирана гингива - KAW изнесуваше консеквентно 6,72±2,82 mm vs. 5,99±2,38 mm со мин./мак. вредност од консеквнетно 2,0/ 11.0 mm vs. 1,8/ 11,0 mm. Утврдена беше несигнификантно повисока просечна вредност на KAW на 6 месеци по интервенцијата во групата CAF+PRF споредено со групата CAF+SCTG (Mann-Whitney U Test: Z=1,109; p=0,2675) (табела бр. 20 и график бр. 21);

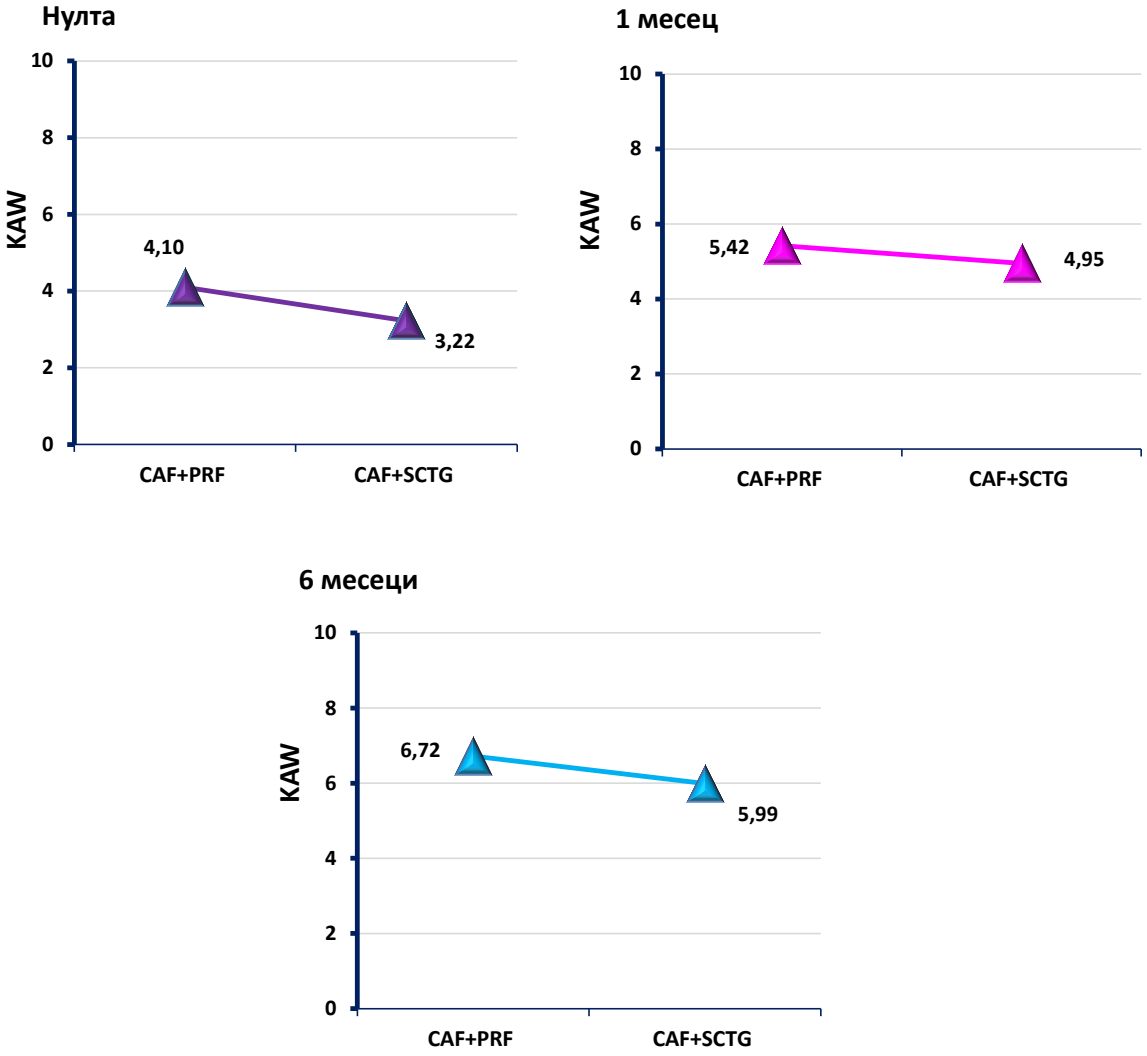


График 21. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според KAW во три временски периода

5.2.5. Дебелина на гингива - GT

Дебелина на гингива (GT) претставува растојание од површината на гингивата до површината на коската. Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Анализата на GT беше направена за 3 временски периоди, и тоа: нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразен во милиметри (mm).

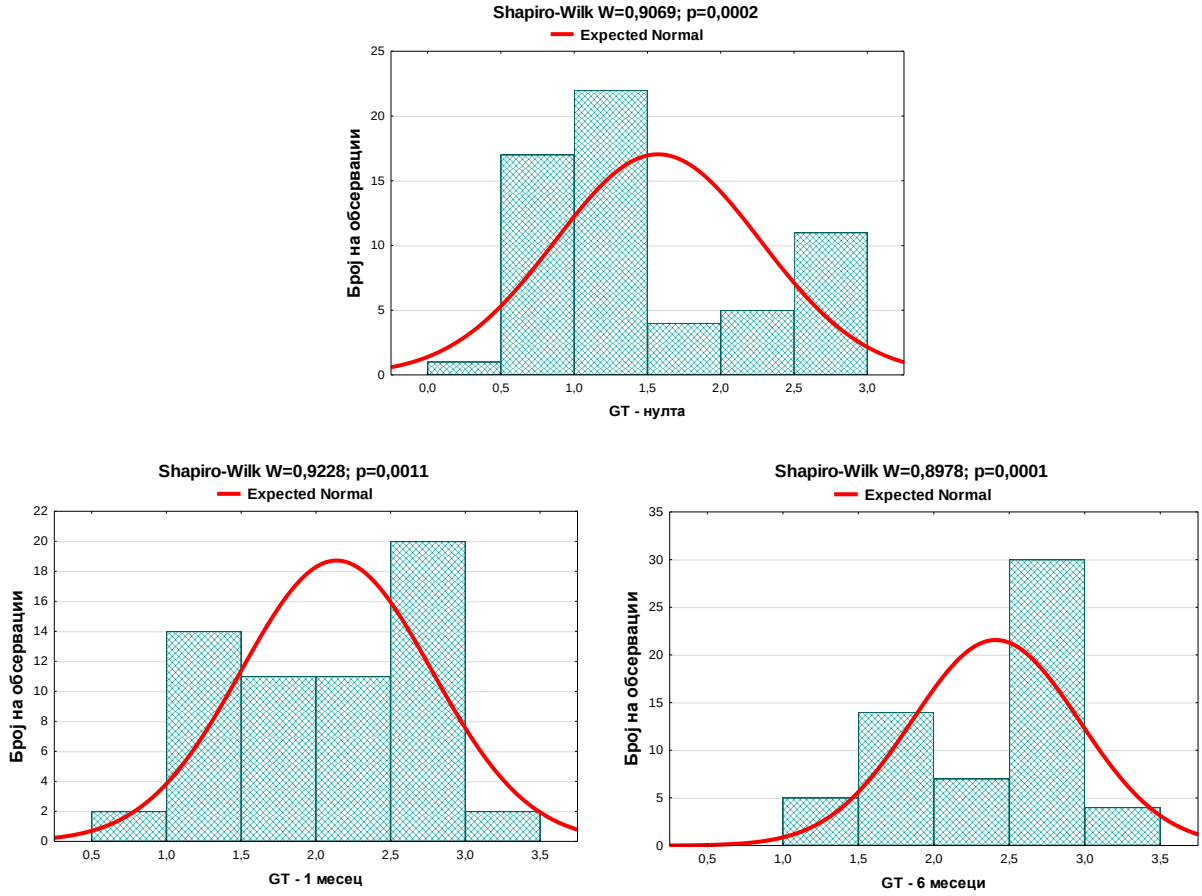


График. 22. Дистрибуција на фреквенции на GT во три временски комбинации

Дистрибуцијата на вредностите добиени за дебелина на гингива (GT) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски комбинации на мерење, и тоа за: а) нулта ден - Shapiro-Wilk W=0,9069; p=0,0002 б) 1 месец - Shapiro-Wilk W=0,9228; p=0,0011 и в) 6 месеци – Shapiro-Wilk W=0,8978; p=0,0001 (график бр. 22). Согласно утврдената дистрибуција на фреквенциите на добиените вредности за GT во понатамошната анализа беа применети соодветни тестови.

5.2.5.1. Интрагрупна споредба на GT

Дебелина на гингива - GT (mm) беше споредувана во секое од 3-те временски комбинации на мерење (нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци по интервенцијата) и тоа поединечно за пациентите од CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група (табела бр. 21-24 и график бр. 23-25).

Интрагрупна споредба	Дебелина на гингива – GT (mm)					P
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Median (IQR)	Mean Rank	
CAF+PRF						
Нулта ден	30	1,77±0,65	0,70/2,80	1,5 (1,3-2,6)	1,10	$X^2_{(2)}$=53,018; p=0,0001*
1 месец	30	2,19±0,61	0,90/2,90	2,5 (1,6-2,7)	2,00	
6 месеци	30	2,39±0,57	1,20/3,10	2,7 (1,8-2,8)	2,90	
CAF+SCTG						
Нулта ден	30	1,37±0,71	0,50/ 3,00	1,1 (0,8-1,8)	1,03	$X^2_{(2)}$=56,619 p=0,0001*
1 месец	30	2,08±0,67	0,80/ 3,40	2,2 (1,5-2,6)	2,05	
6 месеци	30	2,42±0,54	1,40/ 3,40	2,5 (1,8-2,8)	2,92	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Friedman Test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 21. Интрагрупна споредба според GT на CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски комбинации

CAF+PRF (испитувана) група – просечната дебелина на гингива - GT во групата CAF+PRF (испитувана) беше најмала на нулта ден пред интервенцијата и изнесуваше 1,77±0,65 mm со мин./мак. од 0,70/2,80 mm и 50% на пациенти со вредност на GT ≥1,5 mm за Median IQR=1,5 (1,3-2,6) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше растење на просечната вредност на GT на 2,19±0,61 mm со мин./мак. од 0,90/2,90 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥2,5,0 mm за Median IQR=2,5 (1,6-2,7). Добиените вредности за дебелина на гингива - GT беа најголеми на 6 месеци по интервенцијата и изнесуваа 2,39±0,57 mm со мин./мак. вредност од 1,20/3,10 mm и 50% пациенти со GT ≥2,7 mm за Median IQR=2,7 (1,8-2,8) mm. Во групата CAF+PRF (испитувана) утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на GT меѓу трите времиња на мерење (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=53,018; p=0,0001) во прилог на сигнификантно најголема дебелина на гингива - GT на 6 месеци по интервенцијата (табела бр. 21 и график бр. 23).

CAF+SCTG (контролна) група – просечната дебелина на гингива (GT) во групата CAF+SCTG (контролна) беше најмала во нулта време пред интервенцијата и изнесуваше 1,37±0,71 mm со мин./мак. од 0,50/ 3,00 mm и 50% на пациенти со вредност на GT ≥1,1 mm за Median IQR=1,1 (0,8-1,8) mm. На 1 месец по интервенцијата утврдено беше растење на просечната вредност на GT на 2,08±0,67 mm со мин./мак. од 0,80/ 3,40 mm и 50% пациенти со вредност на овој параметар ≥2,2 mm за Median IQR=2,2 (1,5-2,6) mm. Добиената дебелина на гингива - GT беа најголема на 6 месеци по интервенцијата и изнесуваше 2,42±0,54 mm со мин./мак. вредност од 1,40/ 3,40 mm и 50% пациенти со GT≥2,5 mm за Median IQR=2,5 (1,8-2,8) mm. **Утврдена беше сигнификатна разлика во вредностите на GT меѓу трите времиња на мерење** во пролог на највисока GT на 6 месеци по интервенцијата (Friedman Test: $X^2_{(2)}$=56,619; p=0,0001) (табела бр. 21 и график бр. 23).

Групи	Дебелина на гингива – GT (mm)		
	1 месец / нулта ден	6 месеци / нулта ден	6 месеци / 1 месец ден
CAF+PRF			
Z	-4,457[c]	-4,719)[c]	-4,417)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	GT1м<GTн -1 GT1м>GTн -26 GT1м=GTн -3	GT6м<GTн -0 GT6м>GTн -29 GT6м=GTн -1	GT6м<GT1м -0 GT6м>GT1м -25 GT6м=GT1м -5
CAF+SCTG			
Z	-4,632[c]	-4,787)[c]	-4,394)[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Утврдена промена	GT1м<GTн -0 GT1м>GTн -28 GT1м=GTн -2	GT6м<GTн -0 GT6м>GTн -30 GT6м=GTн -0	GT6м<GT1м -0 GT6м>GT1м -25 GT6м=GT1м -5
м=месец; н=нулта ден; * Wilcoxon Signed Ranks Test: согласно корекција со Bonferroni сигнификантно за p<0,02 c. базирано врз позитивни рангови			

Табела 22. Споредба на GT во три временски комбинации во CAF+PRF/ CAF+SCTG

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на GT, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. За избегнување тип 1 грешка, согласно корекцијата со Bonferroni, за толкувањето на

добиените резултати прифатено беше ниво на сигнификантност од p<0,02 (табела бр. 22).

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно поголема дебелина на гингива - GT во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 22 и график бр. 23):

- 1 месец /нулта ден (Z=-4,457; p=0,0001) - GT1 m <GT нулта имаше 1 (3,33%) пациент, GT6 m >GT нулта имаа 26 (86,67%) и GT12 m =GTн имаа 3 (10%) пациенти;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,719; p=0,0001) – GT6 m <GT нулта немаше ниеден пациент, GT6 m >GT нулта имаа 29 (96,67%) и GT6 m=GT нулта имаше 1 (3,33%) пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-4,417; p=0,0001) – GT6 m <GT1 m немаше ниеден пациент, GT6 m >GT1 m имаа 25 (83,33%) и GT6 m=GT1 m имаа 5 (16,67%) пациенти.

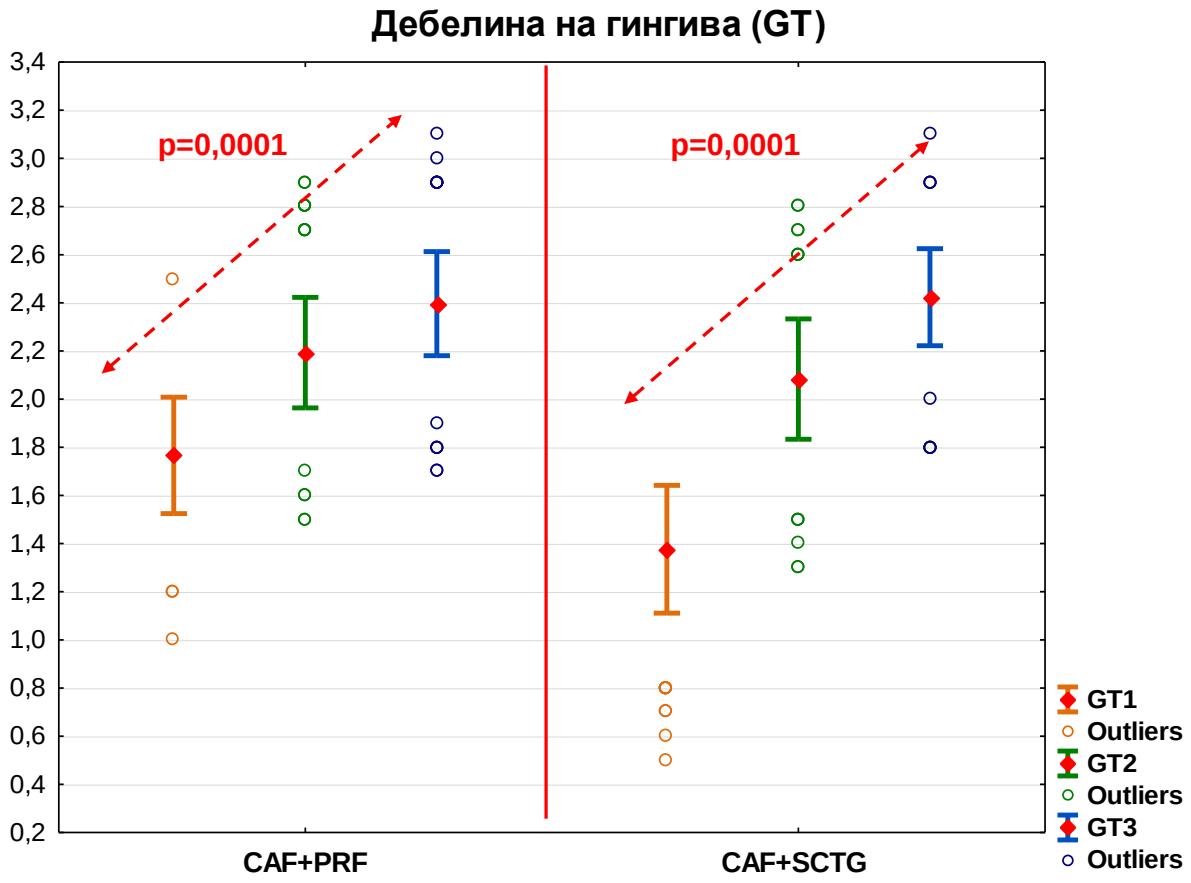


График 23. Интрагрупна споредба според GT во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски комбинации

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на дебелина на гингива - GT во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа (табела бр. 22 и график бр. 23):

- 1 месец /нулта ден (Z=-4,632; p=0,0001) - GT1 m <GT нулта имаше 1 (3,33%) пациент, GT6 m >GT нулта имаа 28 (93,33%) и GT12 m=GTн имаа 2 (6,66%) пациенти;
- 6 месеци /нулта (Z=-4,787; p=0,0001) – GT6 m <GT нулта немаше ниеден пациент, GT6 m >GT нулта имаа 30 (100%) и GT6 m=GT нулта немаше ниеден пациент;
- 6 месеци /1 месец (Z=-4,394; p=0,0001) – GT6 m <GT1 m немаше ниеден пациент, GT6 m >GT1 m имаа 25 (83,33%) и GT6 m=GT1 m имаа 5 (16,67%) пациенти.

Разлика GT нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на дебелина на гингива - GT помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 23 и график бр. 24).

Утврдено беше дека разликата во дебелина на гингива - GT (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 0,63±0,54 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 1,05±0,67 mm (табела бр. 23 и график бр. 24).

Меѓугрупна споредба	Дебелина на гингива – GT (mm)		
	N	Mean Diff. ± SD (нулта – 6 месци)	p
Групи			
CAF+PRF	30	0,63±0,54	Z=-2,513; p=0,5101
CAF+SCTG	30	1,05±0,67	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann Whitney U test; *сигнификантно за p<0,05			

Табела 23. Меѓугрупна споредба на разлика во просечна GT во две временски периода

Немаше сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност за дебелина на гингива - GT помеѓу нулта време и 6 месеци за Mann-Whitney U Test: Z=-2,513; p=0,5101 (табела бр. 23 и график бр. 24).

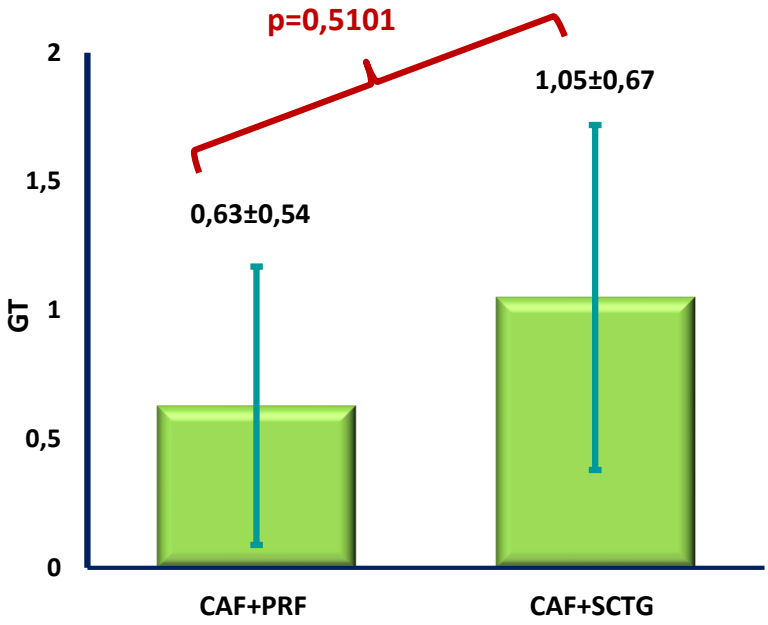


График 24. Меѓугрупна споредба на разлика (нулта-6 месеци) на просечна GT

5.2.5.2. Меѓугрупна споредба на GT

Дополнително, направена беше споредба на вредностите добиени за дебелина на гингива - GT помеѓу пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Споредбата беше направена во 3 временски периоди, и тоа на нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно) (табела бр. 24 и график бр. 25).

Нулта ден – просекот на дебелина на гингива - GT на нулта ден пред интервенцијата изнесуваше во: а) CAF+PRF (испитувана) - 1,77±0,65 mm со мин./мак. од 0,70/2,80 mm; и б) CAF+SCTG (контролна) - 1,37±0,71 mm со мин./мак. од 0,50/ 3,00 mm. На нулта ден пред интервенцијата анализата укажа на несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=2,457; p=0,0541) (табела бр. 24 и график бр. 25).

Меѓугрупна споредба	Дебелина на гингива – GT (mm)						
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	
Нулта							
CAF+PRF	30	1,77±0,65	0,70/2,80	1,3	1,5	2,6	Z=2,454; p=0,0547
CAF+SCTG	30	1,37±0,71	0,50/ 3,00	0,8	1,1	1,8	
1 месец							
CAF+PRF	30	2,19±0,61	0,90/2,90	1,6	2,5	2,7	Z=0,917; p=0,3593
CAF+SCTG	30	2,08±0,67	0,80/ 3,40	1,5	2,2	2,6	
6 месеци							
CAF+PRF	30	2,39±0,57	1,20/3,10	1,8	2,7	2,8	Z=0,192; p=0,8476
CAF+SCTG	30	2,42±0,54	1,40/ 3,40	1,8	2,5	2,8	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 24. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според GT во три временски комбинации

1 месец – во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на дебелина на гингива - GT изнесуваше консеквентно 2,19±0,61 mm со мин./мак. од 0,90/2,90 mm vs. 2,08±0,67 mm со мин./мак. од 0,80/ 3,40 mm. На 1 месец по интервенцијата утврдена беше несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=0,917; p=0,3593) (табела бр. 24 и график бр. 25);

6 месеци – во CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група просечната вредност на дебелина на гингива - GT изнесуваше консеквентно 2,39±0,57 mm vs. 2,42±0,54 mm со мин/мак вредност од консеквнетно 1,20/3,10 mm vs. 11,40/ 3,40 mm. На 6 месеци по интервенцијата утврдена беше несигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на вредноста на PD (Mann-Whitney U Test: Z=1,192; p=0,8476) (абела бр. 24 и график бр. 25);

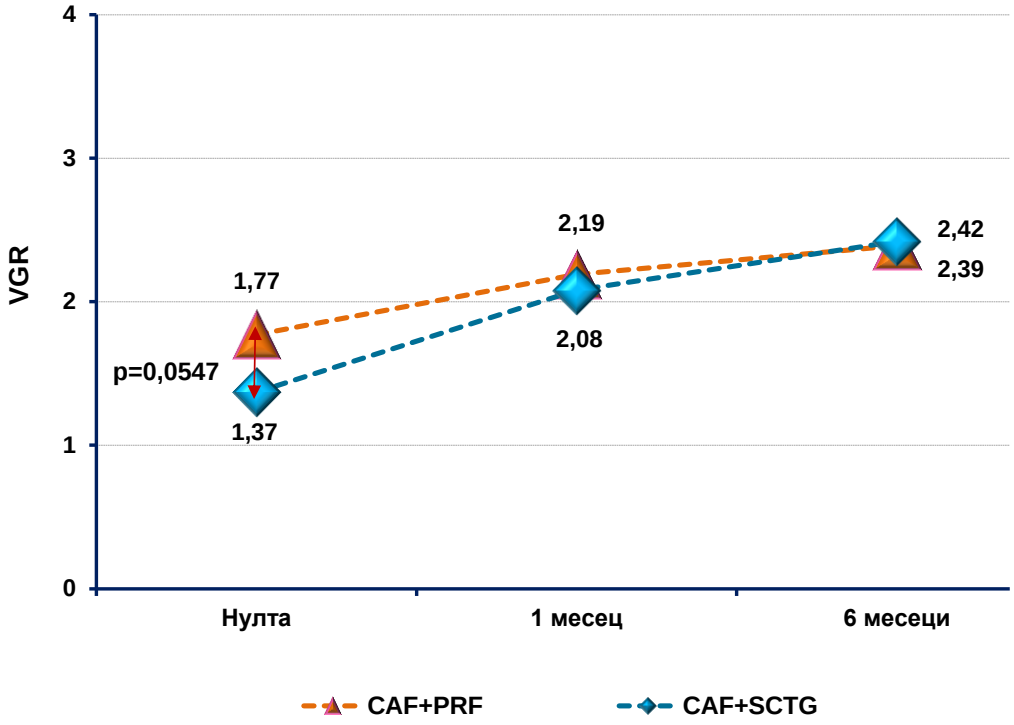


График 25. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според GT во три временски комбинации

5.2.6. Биотип на гингива

Биотипот на гингива (mm) беше класифициран според Ocshenbien & Ross во 3 категории, и тоа: а) тенок ≤ 1,5 mm; б) нормален >1,5 - < 2,5 mm; и в) дебел ≥ 2,5 mm. Анализата беше направена за двете групи на пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно во комбинација на 3 временски периоди, и тоа нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно (табела бр. 25-26).

Параметри		Биотип на гингива				p
		Тенок	Нормален	Дебел	Вкупно	
Нулта ↔ 1 месец						
CAF+PRF	Тенок	8 (42,1%)	5 (26,3%)	6 (31,6%)	19 (63,3%)	$X^2_{(3)}$=13,000; p=0,005*
	Нормален	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (6,7%)	
	Дебел	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	9 (30%)	
	Вкупно	8 (26,7%)	5 (16,7%)	17 (56,7%)	30 (100%)	
Нулта ↔ 1 месец						
CAF+SCTG	Тенок	9 (42,9%)	4 (19%)	8 (38,1%)	21 (70%)	$X^2_{(3)}$=13,020; p=0,005*
	Нормален	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	4 (13,3%)	
	Дебел	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	5 (16,7%)	
	Вкупно	9 (30%)	7 (23,3%)	14 (46,7%)	30 (100%)	
McNemar-Bowker test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 25. Интрагрупна споредба на биотип на гингива (Нулта ↔ 1 месец)

Биотип на гингива (нулта ↔ 1 месец) – утврдено беше дека во испитуваниот период од 1 месец за (табела бр. 25 и график бр. 26):

- **Тенок биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 19 (63,3%) vs. 21 (70%) пациенти со тенок биотип на гингива кај 8 (42,1%) vs. 9 (42,9%) немаше промена, премин од тенок во нормален биотип на гингива имаше кај 5 (26,3%) vs. 4 (19%), а премин од тенок во дебел биотип имаше кај 6 (31,6%) vs. 8 (38,1%) пациенти;

- **Нормален биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 2 (6,7%) vs. 4 (13,3%) пациенти со нормален биотип на гингива кај ниеден немаше премин во тенок, останаа со нормален биотип консеквентно 0 (0%) vs. 3 (75%), а премин од нормален во дебел биотип на гингива имаа консеквентно 2 (100%) vs. 1 (25%) пациенти;

- **Дебел биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 9 (30%) vs. 5 (16,7%) пациенти со дебел биотип на гингива кај ниеден немаше премин во тенок, односно нормален биотип. Во секоја од групите сите 9 (100%) vs. 5 (100%) пациенти со дебел биотип на гингива останаа без промена;

Во периодот нулта ↔ 1 месец, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија) за консеквентно McNemar-Bowker test: $X^2_{(3)}$=13,000; p=0,005 vs. $X^2_{(3)}$=13,020; p=0,005 (табела бр. 25 и график бр. 26).

Дополнително, меѓугрупната споредба укажа дека немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот нулта ↔ 1 месец и групата на која и припаѓаат пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) за (Pearson Chi-square test: X^2=0,683; df=1; p=0,7108).

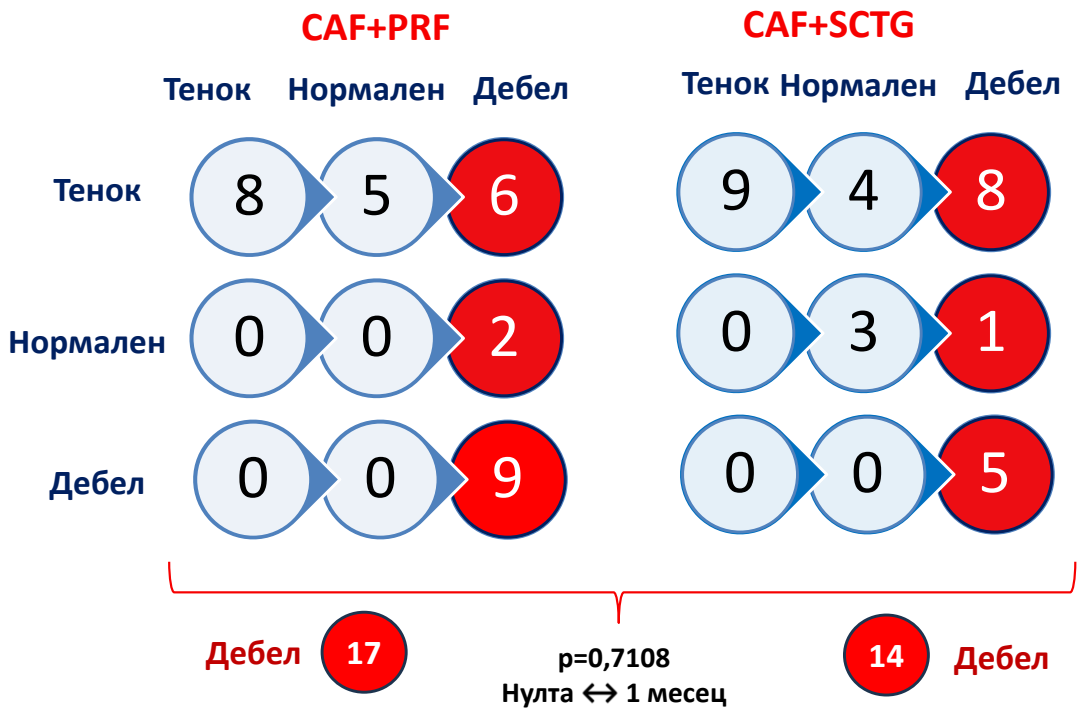


График 27. Интрагрупна распределба на биотип на гингива (Нулта ↔ 6 месеци)

Биотип на гингива (нулта ↔ 6 месеци) – Направена беше анализа на биотип на гингивата во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот нулта ↔ 6 месеци (табела бр. 26 и график бр. 27).

Параметри		Биотип на гингива				p
		Тенок	Нормален	Дебел	Вкупно	
Нулта ↔ 6 месеци						
CAF+PRF	Тенок	4 (21,1%)	6 (31,6%)	9 (47,4%)	19 (63,3%)	$X^2_{(3)}$=17.000; p=0,001*
	Нормален	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (6,7%)	
	Дебел	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)	9 (30%)	
	Вкупно	4 (13,3%)	6 (20%)	20 (66,7%)	30 (100%)	
Нулта ↔ 6 месеци						
CAF+SCTG	Тенок	2 (9,5%)	8 (38,1%)	11 (52,4%)	21 (70%)	$X^2_{(3)}$=22.000; p=0,0001*
	Нормален	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	4 (13,3%)	
	Дебел	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	5 (16,7%)	
	Вкупно	2 (6,7%)	9 (30%)	19 (63,3%)	30 (100%)	
McNemar-Bowker test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 26. Интрагрупна споредба на биотип на гингива (Нулта ↔ 6 месеци)

За испитуваниот период од нулта ↔ 6 месеци утврдено беше дека за (табела бр. 26 и график бр. 27):

- **Тенок биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 19 (63,3%) vs. 21 (70%) пациенти со тенок биотип на гингива кај 4 (21,1%) vs. 2 (9,5%) немаше промена, премин од тенок во нормален биотип на гингива имаше кај 6 (31,6%) vs. 8 (38,1%), а премин од тенок во дебел биотип имаше кај 9 (47,4%) vs. 11 (52,4%) пациенти;

- **Нормален биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 2 (6,7%) vs. 4 (13,3%) пациенти со нормален биотип на гингива кај ниеден немаше премин во тенок, останаа со нормален биотип консеквентно 0 (0%) vs. 1 (25%), а премин од нормален во дебел биотип на гингива имаа консеквентно 2 (100%) vs. 3 (75%) пациенти;

- **Дебел биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 9 (30%) vs. 5 (16,7%) пациенти со дебел биотип на гингива кај ниеден немаше премин во тенок, односно нормален биотип. Во секоја од групите сите 9 (100%) vs. 5 (100%) пациенти со дебел биотип на гингива останаа без промена;

Во периодот нулта ↔ 6 месеци, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија) за консеквентно McNemar-Bowker test: $X^2_{(3)}$=17,000; p=0,001 vs. $X^2_{(3)}$=22,000; p=0,0001 (табела бр. 26 и график бр. 27).

Дополнително, при меѓугрупната споредба немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот нулта ↔ 6 месеци и групата на која и припаѓаат пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) за (Pearson Chi-square test: X^2=1,292; df=1; p=0,5241).

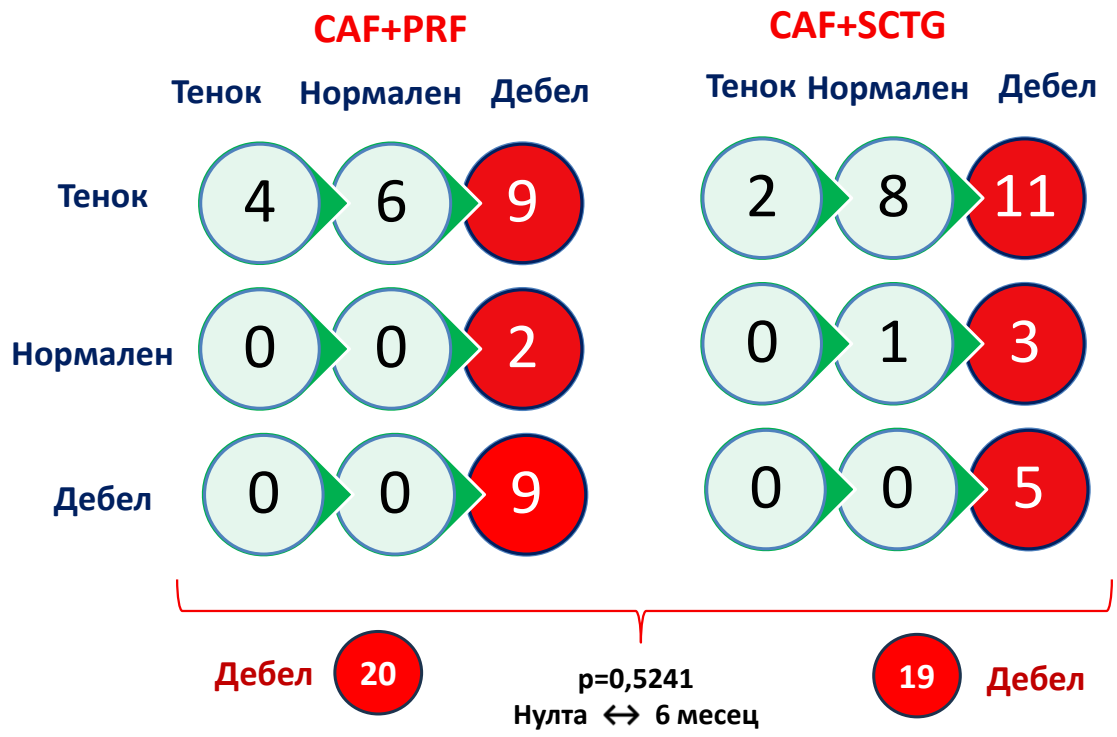


График 27. Интрагрупна распределба на биотип на гингива (Нулта ↔ 6 месеци)

Биотип на гингива (1 месец ↔ 6 месеци) – Направена беше анализа на биотип на гингивата во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот 1 месец ↔ 6 месеци (табела бр. 27 и график бр. 28).

Параметри		Биотип на гингива				p
		Тенок	Нормален	Дебел	Вкупно	
1 месец ↔ 6 месеци						
CAF+PRF	**Тенок**	4 (50%)	4 (50%)	0 (0%)	8 (26,7%)	$X^2_{(3)}$=7.000; p=0,030*
	Нормален	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)	5 (16,7%)	
	Дебел	0 (0%)	0 (0%)	17 (100%)	17 (56.6%)	
	Вкупно	4 (13,3%)	6 (20%)	20 (66,7%)	30 (100%)	
1 месец ↔ 6 месеци						
CAF+SCTG	**Тенок**	2 (22,2%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	9 (30%)	$X^2_{(3)}$=10.000; p=0,019*
	Нормален	0 (0%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (23,3%)	
	Дебел	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)	14 (46,7%)	
	Вкупно	2 (6,7%)	9 (30%)	19 (63,3%)	30 (100%)	
McNemar-Bowker test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 27. Интрагрупна споредба на биотип на гингива (1месец ↔ 6 месеци)

За испитуваниот период од 1 месец ↔ 6 месеци утврдено беше дека за (табела бр. 27 и график бр. 28):

- **Тенок биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 8 (26,7%) vs. 9 (30%) пациенти со тенок биотип на гингива кај 4 (50%) vs. 2 2 (22,2%) немаше промена, премин од тенок во нормален биотип на гингива имаше кај 4 (50%) vs. 5 (55,6%), а премин од тенок во дебел биотип имаше кај 0 (0%) vs. 2 (22,2%) пациенти;

- **Нормален биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 5 (16,7%) vs. 7 (23,3%) пациенти со нормален биотип на гингива кај ниеден немаше премин во тенок, останаа со нормален биотип консеквентно 2 (40%) vs. 4 (57,1%), а премин од нормален во дебел биотип на гингива имаа консеквентно 3 (60%) vs. 3 (42,9%) пациенти;

- **Дебел биотип** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 17 (56.6%) vs. 14 (46,7%) пациенти со дебел биотип на гингива кај ниеден немаше премин во тенок, односно нормален биотип. Во секоја од групите сите 17 (100%) vs. 14 (100%) пациенти со дебел биотип на гингива останаа без промена.

Во периодот 1 месец ↔ 6 месеци, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија) за консеквентно McNemar-Bowker test: $X^2_{(3)}$=7,000; p=0,030 vs. $X^2_{(3)}$=10,000; p=0,019 (табела бр. 27 и график бр. 28).

Дополнително, при меѓугрупната споредба немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот 1 месец ↔ 6 месеци и групата на која и припаѓаат пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) за (Pearson Chi-square test: X^2=0,7012; df=1; p=0,7043.

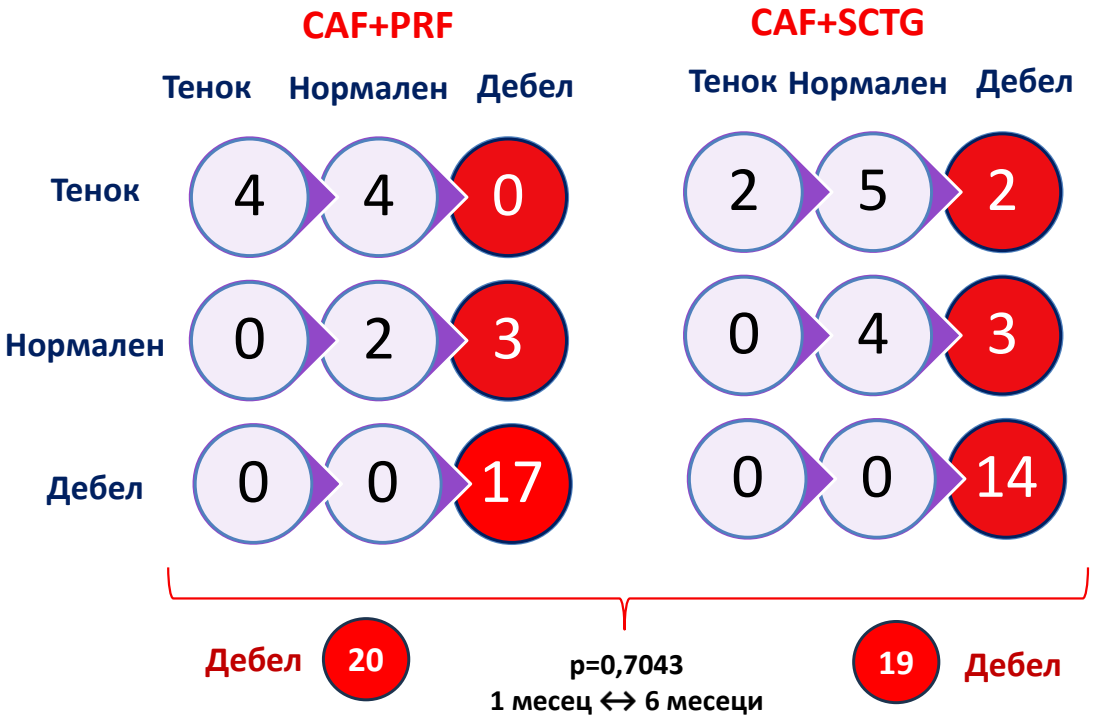


График 28. Интрагрупна распределба на биотип на гингива (1 месец ↔ 6 месеци)

5.3. Параклинички имунохистохемиски параметри

Во рамките на истражувањето направена беше поединечна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 3 селектирани параклинички имунохистохемиски параметри, и тоа (табела бр. 28-30 и график бр. 29 – 31):

- **VEGF** - васкуларен ендотелијален фактор кој претставува моќен индуктор на ангиогенезата in vivo и специфичен митоген на ендотелните клетки in vitro - силно изразен во текот на стадиумите на заздравување при периодонталното заболување. Параметарот беше анализиран во две категории, и тоа: а) негативна експресија и б) позитивна експресија;

- **CD 31** - клеточен адхезивен молекуларен маркер со важна улога во адхезијата на ендотелните клетки со леукоцитите. Параметарот беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари;

- **CD 34** - молекуларен маркер на ендотелната пролиферација во текот на ангиогенезата, значаен за процена на степенот на васкуларизацијата. Параметарот беше анализирана согласно бројот на маркирани капилари.

Анализата на секој од 3-те селектирани параметри VEGF, CD 31 и CD 34 беше правена меѓугрупно согласно наодот на 1,5 месеци по интервенцијата.

5.3.1. Васкуларен ендотелијален фактор - VEGF

Васкуларниот ендотелијален фактор – VEGF беше анализиран според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) согласно добиените наоди на 1,5 месеци постоперативно. За целите на истражувањето VEGF беше категоризиран како: а) негативна експресија и б) позитивна експресија (табела бр. 28).

Параметри	Вакуларен ендотелијален фактор – VEGF			p
	Негативна експресија	Позитивна експресија	Вкупно	
Групи				
CAF+PRF	4 (13,33%)	26 (86,67%)	30 (50%)	p=0,00009*
CAF+SCTG	21 (70%)	9 (30%)	30 (50%)	
Вкупно	25 (41,67%)	35 (58,33%)	60 (100%)	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Fisher exact test; *сигнификантно за p<0,05				

Табела 28. Анализа на групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) според VEGF

Вкупно во целиот примерок на испитаници (N=60) со негативна експресија на васкуларниот ендотелијален фактор – VEGF беа 25 (41,67%), а со позитивна експресија беа 35 (58,33%) од пациентите (табела бр. 28).

Во CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) група пропорцијата на наоди со негативна експресија на васкуларен ендотелијален фактор – VEGF изнесуваше консеквентно 4 (13,33%) vs. 21 (70%), а на позитивна експресија на васкуларен ендотелијален фактор – VEGF изнесуваше консеквентн 26 (86,67%) vs. 9 (30%) (табела бр. 28 и график бр. 29).

Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на позитивна експресија на васкуларен ендотелијален фактор со припаѓање на групата CAF+PRF (испитувана) за Fisher exact test: p=0,00009 (табела бр. 28 и график бр. 29).

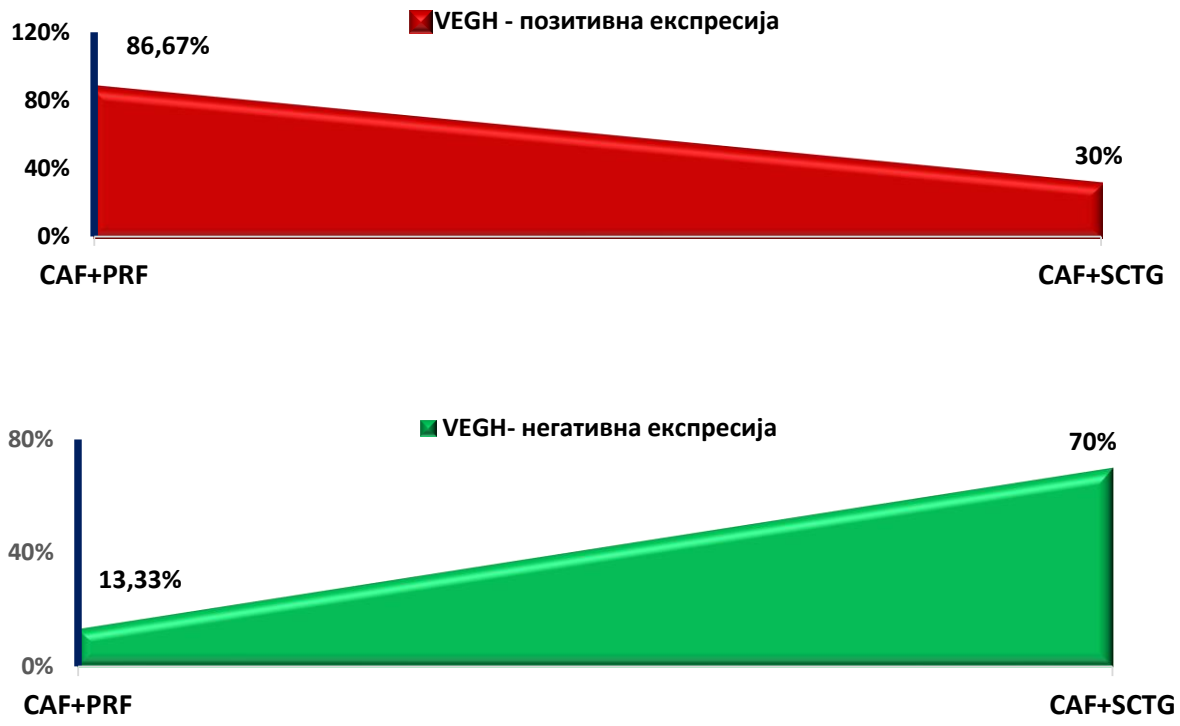


График 29. Анализа на групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) според VEGF

5.3.2. CD 31

Клеточниот адхезивен молекуларен маркер – CD 31, како високо сензитивен маркер за адхезијата на ендотелните клетки, тромбоцитите и леукоцитите, беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари на 1,5 месеци постоперативно. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 29).

Меѓугрупна споредба	CD 31						
	Број (N)	Mean± SD	Мин/.Мак. (Min/Max)	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	
Групи							
CAF+PRF	30	26,66±12,55	10/ 50	15	25	30	Z=2,506; p=0,0122*
CAF+SCTG	30	17,50±5,12	7/ 30	15	18	19	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 29. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според CD 31

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на CD 31 според бројот на маркирани капилари изнесуваше консеквентно 26,66±12,55 со мин./мак. од 10/ 50 капилари vs. 17,50±5,12 со мин./мак. од 7/ 30 капилари (табела бр. 29 и график бр. 30).

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на маркирани капилари (CD 31) беше ≥ 25, а кај 25 % тој беше >30 за Median IQR= 25 (15-30). Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на маркирани капилари (CD 31) беше ≥ 18, а кај 25% од нив тој беше >19 за Median IQR= 18 (15-19) (табела бр. 29 и график бр. 30).

На 1,5 месец по интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на CD 31 во прилог на сигнификантно поголем број маркирани капилари кај пациентите од групата CAF+PRF (Mann-Whitney U Test: Z=2,506; p=0,0122) (табела бр. 29 и график бр. 30).

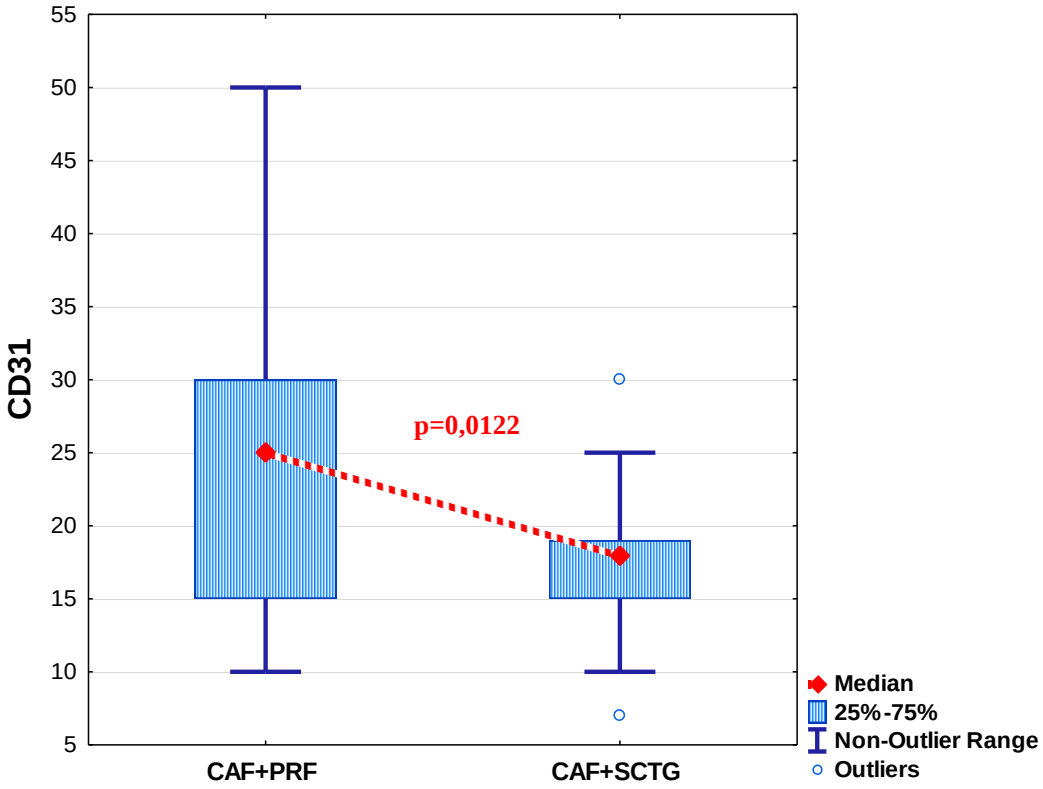


График 30. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според CD 31

5.3.3. CD 34

Молекуларниот маркер на ендотелната пролиферација во текот на ангиогенезата (CD 34) е значаен за процена на степенот на васкуларизацијата и беше анализирана согласно бројот на маркирани капилари на 1,5 месеци постоперативно. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 30).

Меѓугрупна споредба	CD 34						
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Percentiles			P
				25th	50th (Median)	75th	
Групи							
CAF+PRF	30	29,90±10,74	10/ 45	20	30	40	Z=3,349; p=0,0008*
CAF+SCTG	30	20,67±5,52	8/ 33	18	20	24	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 30. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според CD 34

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на CD 34 според бројот на маркирани капилари изнесуваше консеквентно 29,90±10,74 со мин./мак. од 10/ 45 капилари vs. 20,67±5,52 со мин./мак. од 8/ 33капилари (табела бр. 30 и график бр. 31).

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на маркирани капилари (CD 34) беше ≥ 30, а кај 25 % тој беше >40 за Median IQR= 30 (20-40). Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на маркирани капилари (CD 34) беше ≥ 20, а кај 25% од нив тој беше >24 за Median IQR= 20 (18-24) (табела бр. 30 и график бр. 31).

На 1,5 месец по интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на CD 34 во прилог на сигнификантно поголем број маркирани капилари кај пациентите од групата CAF+PRF (Mann-Whitney U Test: Z=3,349; p=0,0008) (табела бр. 30 и график бр. 31).

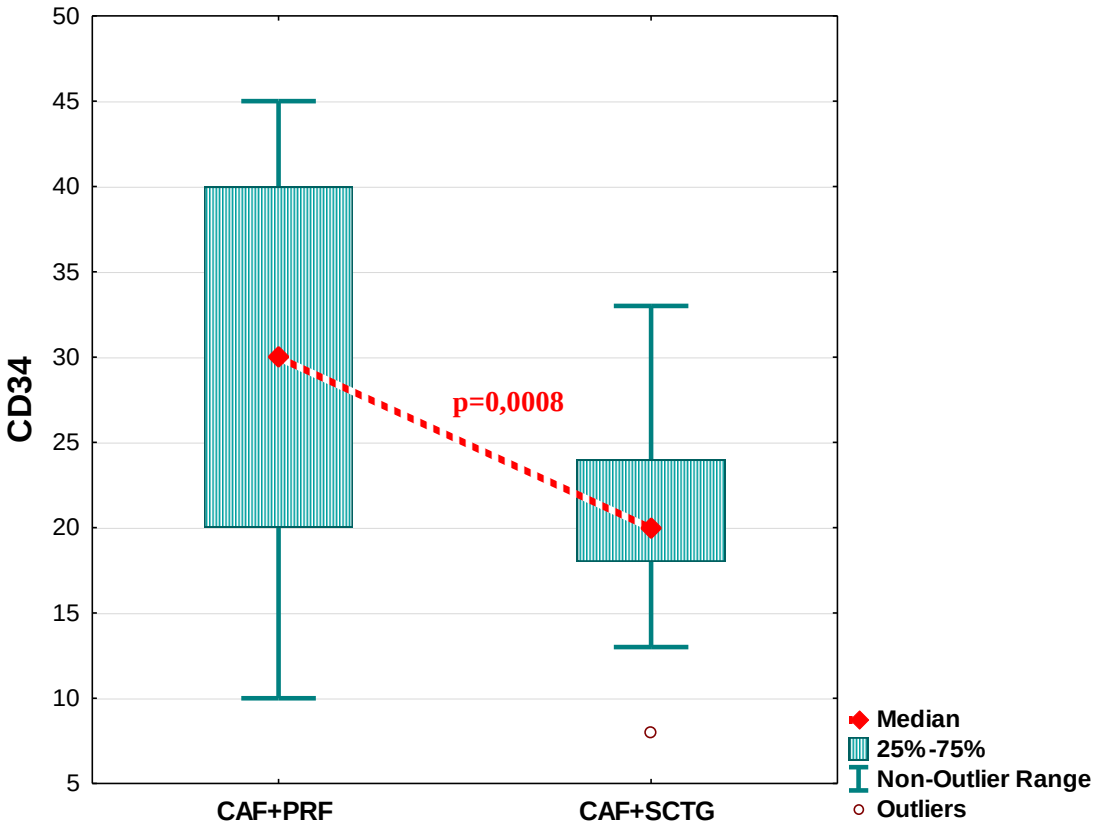


График 31. Међугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според CD 34

5.4. Параклинички хистоморфометриски параметри

Направена беше меѓугрупна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 2 селектирани параклинички хистоморфометриски параметри, и тоа (табела бр. 31-32 и график бр. 32-33):

- **Број на новосоздадени крвни садови -** Параметарот беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари;

- **Должина на епителни пролиферации (rete peg length)** - параметарот беше претставен во три категории, и тоа: а) зарамнети, б) лесно издолжени и в) нагласено издолжени.

5.4.1. Новосоздадени крвни садови

Параклиничкиот хистоморфометриски параметар за новосоздадените крвни садови беше анализиран според двете групи пациенти, и тоа CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 30).

Меѓугрупна споредба	Новосоздадени крвни садови						
	Број (N)	Mean± SD	Мин./Мак. (Min/Max)	Percentiles			P
				25th	50th (Median)	75th	
Групи							
CAF+PRF	30	27,10±12,37	10/ 50	20	20	35	Z=1,427; p=0,1537
CAF+SCTG	30	21,13±5,63	8/ 33	18	20	25	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Табела 31. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според новосоздадени крвни садови

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на новосоздадени крвни садови изнесуваше консеквентно 27,10±12,37 со мин./мак. од 10/ 50 капилари vs. 21,13±5,63 со мин./мак. од 8/ 33 капилари (табела бр. 31 и график бр. 32).

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на новосоздадени капилари беше ≥ 20, а кај 25 % тој беше >35 за Median IQR= 20 (20-35). Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на новосоздадени капилари беше ≥ 20, а кај 25% од нив тој беше >25 за Median IQR= 20 (18-25) (табела бр. 31 и график бр. 32).

На 1,5 месец по интервенцијата не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на новосоздадени капилари за Mann-Whitney U Test: Z=1,427; p=0,1537) (табела бр. 31 и график бр. 32).

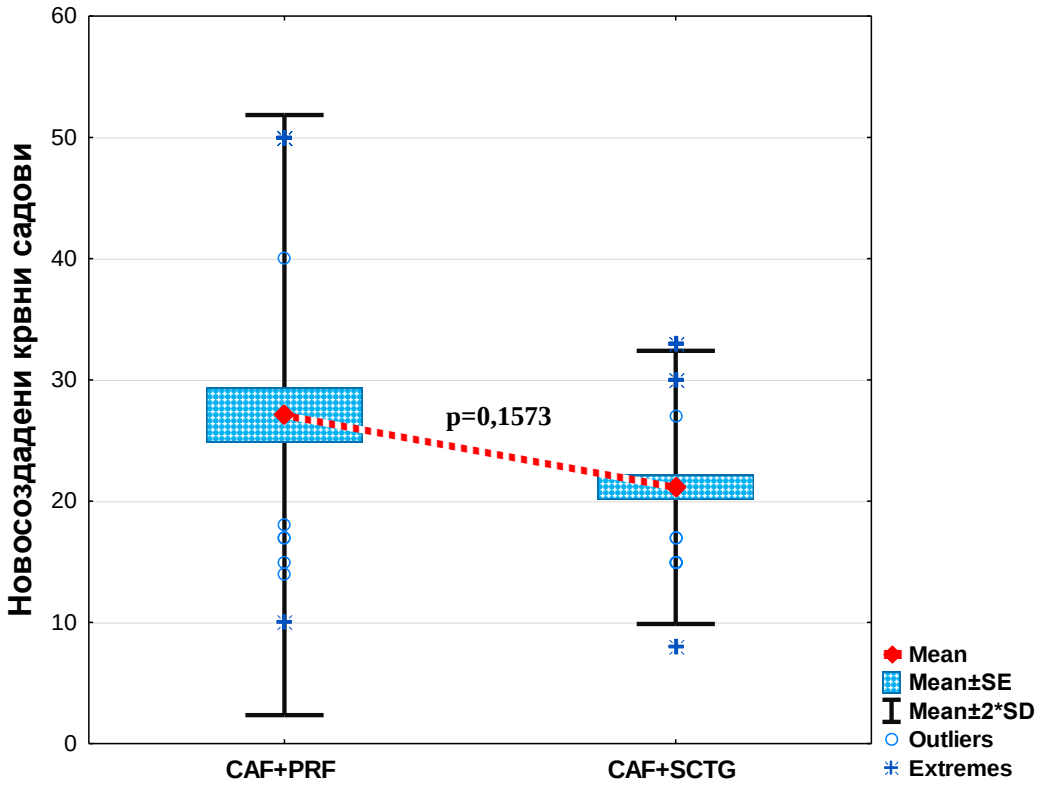


График 32. Меѓугрупна споредба CAF+PRF/ CAF+SCTG според новосоздадени крвни садови

5.4.2. Должина на епителна пролиферација

Дополнително, како параклинички хистоморфометриски параметар беше анализирана и должината на епителната пролиферација (rete peg length). Параметарот беше претставен во три категории, и тоа: а) зарамнета, б) лесно издолжена, и в) нагласено издолжена епителната пролиферација. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) (табела бр. 32).

Параметри	Епителна пролиферација			
	Зарамнета	Лесно издолжена	Нагласено издолжена	P
Групи				
CAF+PRF	3 (10%)	18 (60%)	9 (30%)	X^2=4,6129; df=2; p=0,0996
CAF+SCTG	7 (23,33%)	10 (33,33%)	13 (43,33%)	
Вкупно	10 (16,67%)	28 (46,67%)	22 (36,67%)	
ИГ – CAF+PRF; КГ- CAF+SCTG; X^2 = Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05				

Табела 32. Анализа на групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) според епителна пролиферација

Во примерокот на испитаници од групата на пациенти CAF+PRF (испитувана) утврдено беше најмало присуство на 3 (10%) зарамнета епителна пролиферација, следено со 9 (30%) на нагласено издолжена епителна пролиферација и најмногубројно присуство од 18 (60%) на лесно издолжена епителна пролиферација.

Во CAF+SCTG (контролна) група на пациенти имаше најмало присуство на 7 (23,33%) зарамнета епителна пролиферација, следено со 10 (33,33%) на лесно издолжена епителна пролиферација и на 13 (43,33%) нагласено издолжена епителна пролиферација (табела бр. 32 и график бр. 33).

Анализата не укажа на сигнификантна асоцијација на должината на категоријата на присутна епителната пролиферација со групата на која и припаѓаат пациентите (CAF+PRF / CAF+SCTG) за Pearson Chi-square test: X^2=4,6129; df=2; p=0,0996 (табела бр. 32 и график бр. 33).

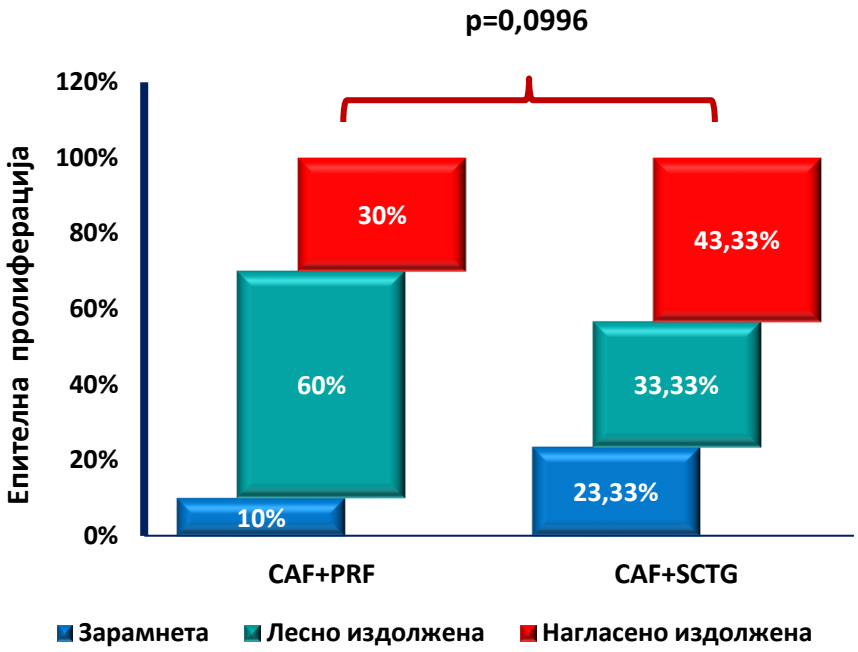


График 33. Анализа на групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) според епителна пролиферација

5.5. Рецесија по Miller

Рецесијата по MIller беше класифицирана во 3 класи, и тоа: а) 0 класа, б) I класа и в) II класа. Направена беше поединечна анализа за двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) според рецесијата по MIller за 3 временски комбинации на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно (табела бр. 33-35).

Параметри		Рецесија по Miller				p
		Класа 0	Класа I	Класа II	Вкупно	
Нулта ↔ 1 месец						
CAF+PRF	Класа I	6 (24%)	19 (76%)	0 (0%)	25 (83,3%)	-
	Класа II	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)	5 (16,7%)	
	Вкупно	7 (23,3%)	23 (76,7%)	0 (0%)	30 (100%)	
Нулта ↔ 1 месец						
CAF+SCTG	Класа I	5 (25%)	15 (75%)	0 (0%)	20 (66,7%)	-
	Класа II	1 (10%)	6 (60%)	3 (30%)	10 (33,3%)	
	Вкупно	6 (20%)	21 (70%)	3 (10%)	30 (100%)	
McNemar-Bowker test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 33. Интрагрупна споредба на рецесија Miller (Нулта ↔ 1 месец)

Рецесија по Miller (нулта ↔ 1 месец) – утврдено беше дека во испитуваниот период од 1 месец за (табела бр. 33 и график бр. 34):

- **Класа I** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 25 (83,3%) vs. 20 (66,7%) пациенти со рецесија класа I по Miller кај 6 (24%) vs. 5 (25%) имаше премин од класа I во класа 0, задржување во класа I имаше кај консеквентно 19 (76%) vs. 15 (75%), а премин од класа I во класа II немаше кај ниеден од пациентите;

- **Класа II** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 5 (16,7%) vs. 10 (33,3%) пациенти со рецесија класа II по Miller кај консеквентно 1 (20%) vs. 1 (10%) имаше премин во класа 0, кај 4 (80%) vs. 6 (60%) имаше премин во класа I, а задржување во истата класа класа II немаше кај ниеден од пациентите од групата CAF+PRF и кај 3 (30%) од тие од групата CAF+SCTG;

Во периодот нулта ↔ 1 месец, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше намалување на класите на рецесија по Miller. Задржување на класа II по Miller од нулта ↔ 1 месец беше регистрирано само во CAF+SCTG (контролна) група. Интрагрупно во ниедна од двете групи не беше регистрирано влошување на ситуацијата, односно преминување од пониска во повисока класа по Miller (табела бр. 33 и график бр. 34).

Дополнително, во меѓугрупната споредба во периодот нулта ↔ 1 месец немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на рецесија по Miller класа I и класа II и групата CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) на која и припаѓаат пациентите за (Pearson Chi-square test: X^2=0,010; df=1; p=0,9205) (табела бр. 33).

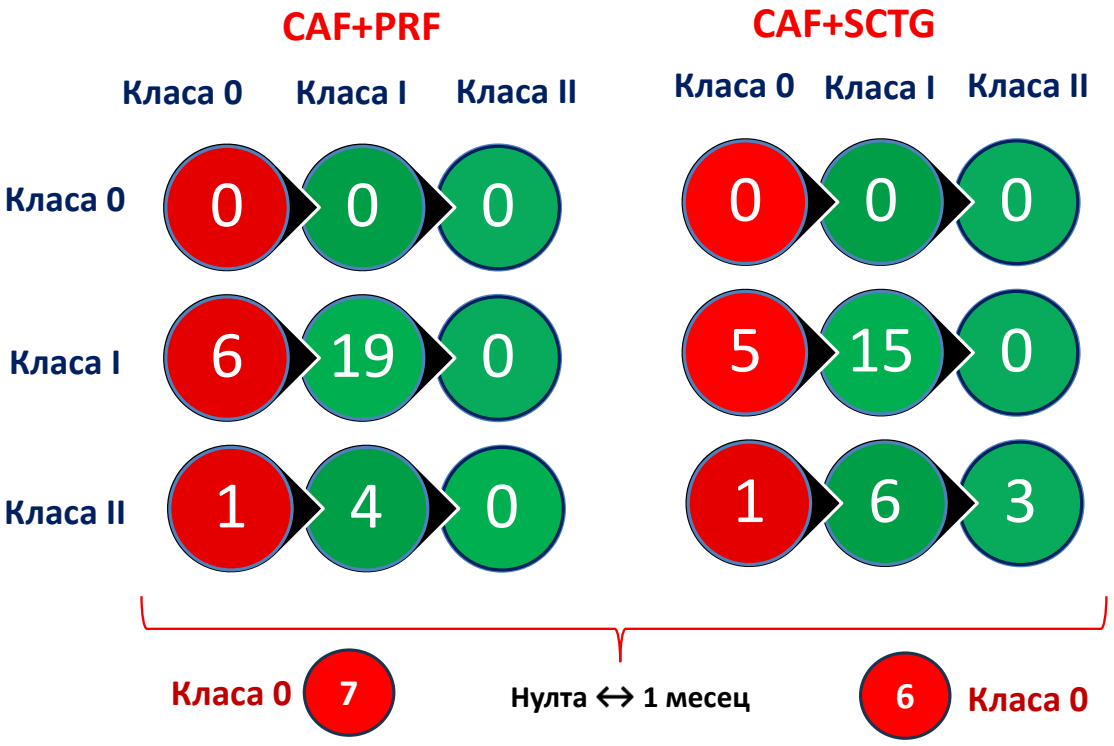


График 34. Интрагрупна распределба на рецесија по Miller (Нулта ↔ 1 месец)

Рецесија по Miller – (нулта ↔ 6 месеци) – Направена беше анализа на рецесија по Miller во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за анализираниот период нулта ↔ 6 месеци (табела бр. 34 и график бр. 35).

Параметри		Рецесија по Miller				p
		Класа 0	Класа I	Класа II	Вкупно	
Нулта ↔ 6 месец						
CAF+PRF	Класа I	13 (52%)	12 (48%)	0 (0%)	25 (83,3%)	-
	Класа II	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)	5 (16,7%)	
	Вкупно	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0 (0%	30 (100%)	
Нулта ↔ 6 месец						
CAF+SCTG	Класа I	9 (45%)	11 (55%)	0 (0%)	20 (66,7%)	-
	Класа II	2 (20%)	8 (80%)	0 (0%)	10 (33,3%)	
	Вкупно	11 (36,7%)	19 (63,3%)	0 (0%	30 (100%)	
McNemar-Bowker test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 34. Интрагрупна споредба на рецесија Miller (Нулта ↔ 6 месец)

Рецесија по Miller (нулта ↔ 6 месец) – утврдено беше дека во испитуваниот период од 6 месеци за (табела бр. 34 и график бр. 35):

- **Класа I** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 25 (83,3%) vs. 20 (66,7%) пациенти со рецесија класа I по Miller кај 13 (52%) vs. 9 (45%) имаше премин од класа I во класа 0, задржување во класа I имаше кај 12 (48%) vs. 11 (55%), а премин од класа I во класа II немаше кај ниеден од пациентите;

- **Класа II** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 5 (16,7%) vs. 10 (33,3%) пациенти со рецесија класа II по Miller кај 1 (20%) vs. 2 (20%) имаше премин во класа 0, кај 4 (80%) vs. 8 (80%) имаше премин од класа II во класа I, а задржување во истата класа II немаше кај ниеден од пациентите од двете групи;

Во периодот нулта ↔ 6 месеци, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана)/ CAF+SCTG (контролна) имаше намалување на класите на рецесија по Miller. Задржување на класа II по Miller од нулта ↔ 6 месеци не беше утврдено во ниедна од двете групи. Интрагрупно во ниедна од двете групи не беше регистрирано влошување на ситуацијата, односно преминување од пониска во повисока класа по Miller (табела бр. 34 и график бр. 35).

Дополнително, при меѓугрупната споредба во периодот нулта ↔ 6 месец немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на рецесија по Miller класа 0 и класа I и групата CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) на која и припаѓаат пациентите за (Pearson Chi-square test: X^2=0,617; df=1; p=0,4321) (табела бр. 34).
0

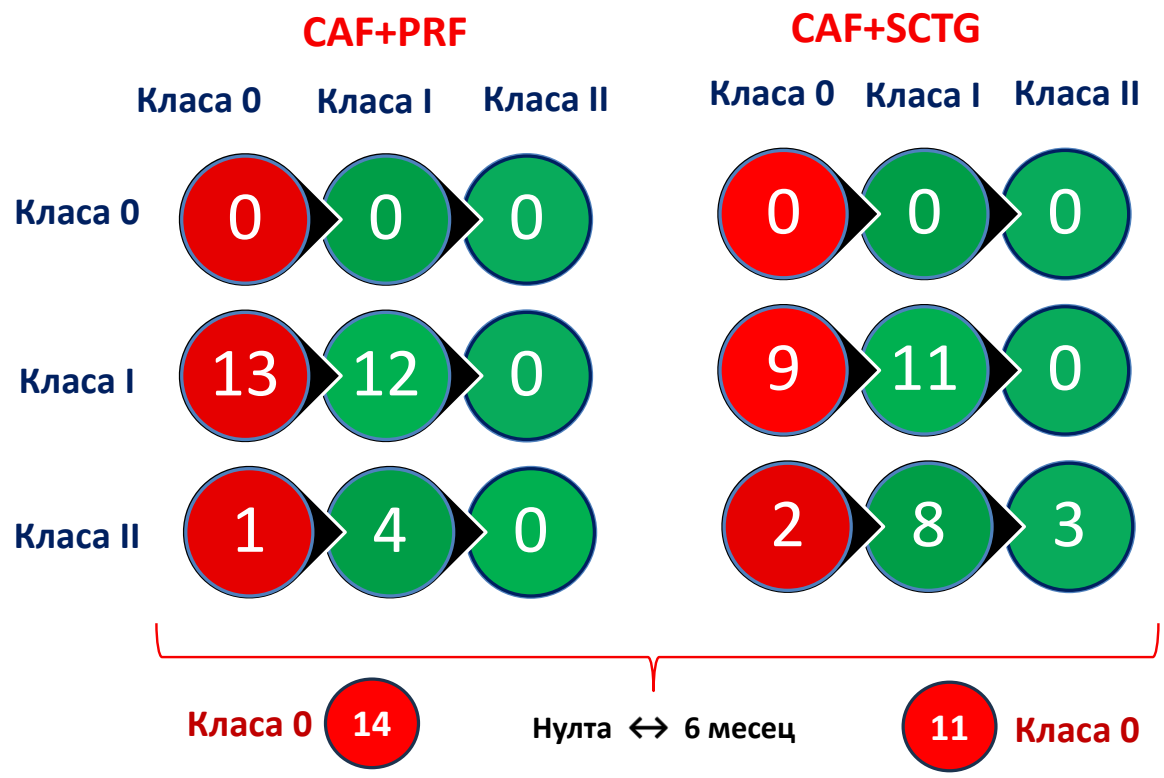


График 35. Интрагрупна распределба на рецесија по Miller (Нулта ↔ 6 месец)

Рецесија по Miller – (1 месец ↔ 6 месеци) – Направена беше анализа на рецесија по Miller во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот од 1 месец ↔ 6 месеци (табела бр. 35 и график бр. 36).

Параметри		Рецесија по Miller				p
		Класа 0	Класа I	Класа II	Вкупно	
1 месец ↔ 6 месец						
CAF+PRF	Класа 0	6 (85,7%)	1 (14,4%)	0 (0%)	7 (23,3%)	-
	Класа I	8 (34,8%)	15 (65,25)	0 (0%)	23 (76,7%)	
	Вкупно	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0 (0%	30 (100%)	
1 месец ↔ 6 месец						
CAF+SCTG	Класа 0	6 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (20%)	-
	Класа I	5 (23,8%)	16 (76,2%)	0 (0%)	21 (70%)	
	Класа II	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	3 (10%)	
	Вкупно	11 (36,7%)	19 (63,3%)	0 (0%)	30 (100%)	
McNemar-Bowker test; *сигнификантно за p<0,05						

Табела 35. Интрагрупна споредба на рецесија Miller (1 месец ↔ 6 месец)

Рецесија по Miller (1 месец ↔ 6 месец) – утврдено беше дека во испитуваниот период од 6 месеци за (табела бр. 35 и график бр. 36):

- **Класа 0** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 7 (23,3%) vs. 23 (76,7%) пациенти со рецесија класа 0 по Miller кај 6 (85,7%) vs. 6 (20%) имаше задржување во класа 0. Премин од класа 0 во класа I по Miller имаше кај 1 (14,4%) пациент од групата CAF+PRF (испитувана) и ниеден од CAF+SCTG (контролна) група. Премин од класа 0 во класа II немаше кај ниеден од пациентите од двете групи;

- **Класа I** - во CAF+PRF (испитувана), односно CAF+SCTG (контролна) група од консеквентно 23 (76,7%) vs. 21 (70%) пациенти со рецесија класа I по Miller кај консеквентно 8 (34,8%) vs. 5 (23,8%) имаше премин во класа 0, кај 15 (65,25) vs. 16 (76,2%) имаше задржување во класа I. Премин од класа I во класа II немаше кај ниеден од пациентите од двете групи;

- **Класа II** - во CAF+PRF (испитувана) група немаше пациент со класа II по Miller. Во CAF+SCTG (контролна) група од 3 (10%) пациенти со рецесија класа II по Miller кај 3 (10%) имаше премин во класа I, а задржување во класа II, односно премин во класа 0 немаше кај ниеден од пациентите од оваа група.

Во периодот 1 месец ↔ 6 месеци, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана)/ CAF+SCTG (контролна) имаше намалување на класите на рецесија по Miller. Задржување на класа II по Miller од 1 месец ↔ 6 месеци не беше утврдено во ниедна од двете групи. Интрагрупно во ниедна од двете групи не беше регистрирано влошување на ситуацијата, односно преминување од пониска во повисока класа по Miller (табела бр. 35 и график бр. 36).

Дополнително, при меѓугрупната споредба во периодот 1 ↔ 6 месец немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на рецесија по Miller класа 0 и класа I и групата CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) на која и припаѓаат пациентите за (Pearson Chi-square test: X^2=0,617; df=1; p=0,4321) (табела бр. 34).

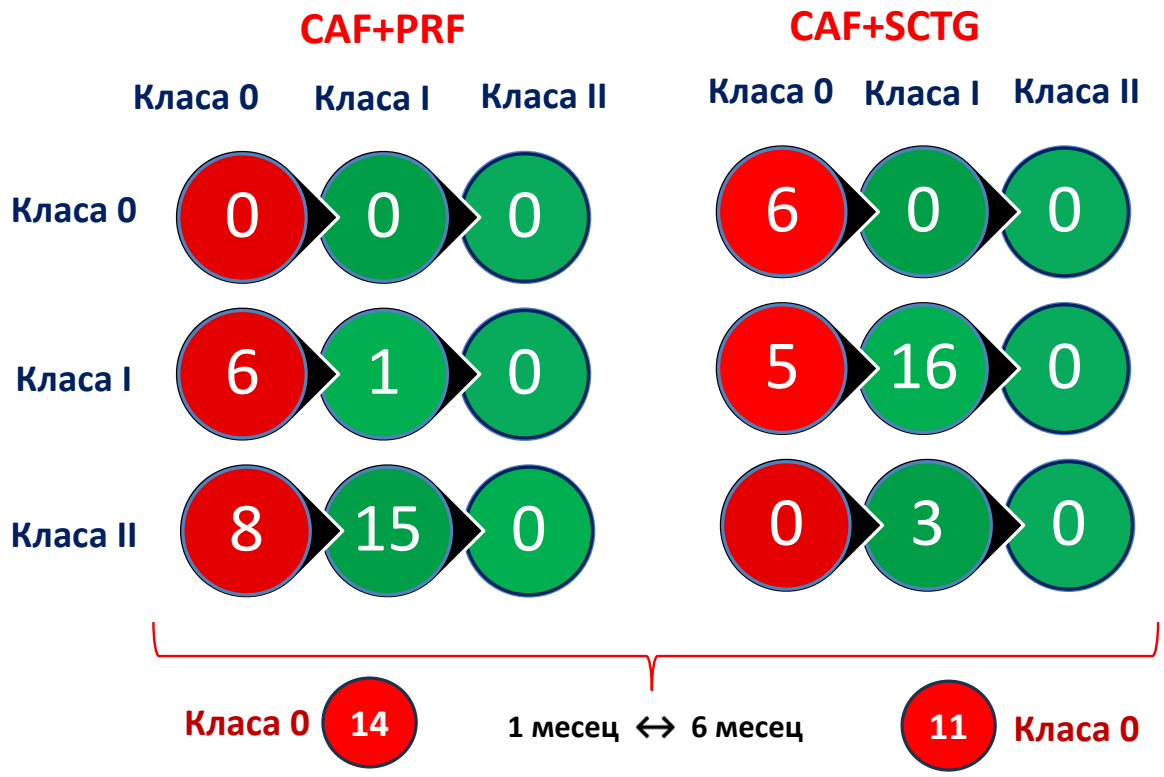


График 36. Интрагрупна распределба на рецесија по Miller (1 месец ↔ 6 месец)

6. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ

Анализата според генералните карактеристики на примерокот се однесуваше на дистрибуцијата на пациентите од двете групи според 4 селектирани параметри, и тоа: пол, возраст, пушачки статус и коморбидитети.

6.1. ПОЛ

Анализата на пациентите со поставена клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија според пол како и на односот помеѓу половите (мажи/ жени) беше направена за пациентите од примерокот во целина како и за секоја од двете групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) поединечно.
Во целиот примерок од истражувањето - 60 (100%), вкупниот број пациенти од машки, односно од женски пол изнесуваше консеквентно 34 (56,67%) vs. 26 (43,33%) со однос помеѓу половите од 1,3:1 и без сигнификантна разлика во нивната процентуална застапеност.

CAF+PRF - 24 (80%) vs. 6 (20%) со однос помеѓу половите мажи:жени=4:1
CAF+SCTG - 10 (33,33%) vs. 20 (66,67%) со однос помеѓу половите мажи:жени=1:2.
Утврдена беше **сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и група (CAF+PRF / CAF+SCTG) на која и припаѓаат за p=0,0003, во прилог на сигнификантно помалку пациенти од женски пол во испитуваната група CAF+PRF- 20%**

Согласно нашите резултати од дескриптивната анализа по пол прикажале авторите: Shivakumar M.A, et all. [152] каде од вкупно 10 испитаника, 8 биле мажи, а 2 жени, со статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата по пол во двете групи.
Нема рамномерност во дистрибуција на полова застапеност во испитуваните групи и во студијата на **Yasmin Sery A, et all. [191]** каде од вкупно 28 пациенти, 18 биле од женски пол, а 10 од машки.

Спротивни резултати без статистичка сигнификантност за (p>0.05) на дистрибуцијата на пациентите по пол во двете групи беше евидентирано во рандомизираната клиничка студија на **Kumar A, et all. [53]** со вкупен број пациенти 36 и забележано присуство на повеќе мажи во двете групи. **Gupta S, et all. [108]** во своето истражување, нотирале несигнификантна разлика за дистрибуција на испитаниците по пол во двете групи и тоа за p=0,367. Од вкупно 26 пациенти, 16 биле од машки пол, а 10 од женски пол. **Tunali M, et all. [153]** прикажуваат резултати без статистичка значајност во однос на дистрибуција по пол во двете групи. Од вкупно 10 пациенти, 6 биле од женски пол, а 4

од машки. Во студијата на **Manjunath R.G,** и сор. [34] од 336 испитаници, 186 биле од машки пол и 150 од женски пол, повторно без статистички сигнификантна разлика во половата застапеност.

6.2. ВОЗРАСТ

Приближно 90% од светската популација до 60 годишна возраст имаат најмалку еден заб со рецесија до 1 mm, а пак дистрибуцијата на рецесиите поголеми од 3 mm изнесува околу 40% од целокупното население [192,193]. Анкетите покажуваат дека кај 88% од светската популација на/над 65 год. и 50% од луѓето помеѓу 18-64 год. рецесијата е застапена со повеќе од едно место [194]. Глобално, таа е присутна кај повеќе од 2/3 од светската популација [195]. Епидемиолошки гледано, фреквенцијата на рецесијата е во позитивна спрега со возраста, оттука испитувањата укажуваат дека речиси 100% од повозрасната популација има барем еден афектиран заб со гингивален дефект [86].

Добиените податоци за возраста во години на пациентите од целиот примерок имаше неправилна дистрибуција на фреквенциите, што беше земено предвид во понатамошната статистичка анализа.

Во целиот примерок на пациентите со клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија просечната старост изнесуваше 39,37±10,40 години со мин./мак. од 20/ 60 години и 75% пациенти помлади од 44,5 година.
Просечната старост на пациентите во групата CAF+PRF (испитувана група) изнесуваше 41,30±8,33 години со мин./мак. од 29/ 55 години и 50% пациенти на возраст ≤39.
Во групата CAF+SCTG (контролна група) просечната возраст изнесуваше 37,43±11,96 години со мин./мак. возраст од 20/ 66 години и 50% пациенти на возраст ≤ 38 години.

Анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) во однос на возраста на пациентите за Z=1,789; p=0,0736.

Слични вакви резултати презентирале и **Kumar A** и сор., [53] во чија студија анализата не укажала на сигнификантна разлика во дистрибуцијата на испитаниците по возраст во двете групи (p>0.05). Сите пациенти биле над 18 год. Групите покажале компатибилност во однос на возраста. Просечната возраст во испитуваната PRF група изнесувала 30.27±3.91, додека пак во контролната SCTG група изнесувала 33.93±5.54.
Согласно нашата дескриптивна анализа, дистрибуцијата на испитаниците по возраст во двете групи во студијата на **Gupta S,** и сор. [108] не покажала статистичка сигнификантност за (p=0.64). Просечната возраст на испитаниците била 37.17±8.81, а средната возраст по групи била следнава: во контролната SCTG група изнесувала 37.93±8.21, додека пак за експерименталната PRF група изнесувала 36.40±9.61. Во студијата на **Tunali M, et all. [153]** просечната возраст на испитаниците била 34.2 год., а

се движела во рангот на 25-52 год. Слични вакви резултати објавуваат и **Al Jasser R** и сор., **Madi M** и сор., [97]. Возрасната група на испитаниците во трудот на **Shivakumar M.A** и сор., [152] **се** движела од 18 до 45 год. со просечна возраст од 28.41±7.15 год. Во клиничката студија на **Jovicic B** и сор., [86] просечната возраст на пациентите се движела од 20 до 45 год со отсуство на нотирана дистрибуција на просечна старост во двете испитувани групи. **Manjunath R.G** и сор., [34] рангот на возраста на пациентите се движел од 20 до 70. Во контролираната рандомизирана клиничка студија на **Yasmin Sery A** и сор., [191] просечната старост на пациентите се движела во границите од 25 до 50 год, без приказ на дистрибуцијата по возраст во испитуваната и контролната група. Во рандомизираната клиничка студија на **Tuli P** и сор., [196] возрасната граница на вкупно 91 пациент се движела во рангот од 18 до 60 год.

6.3. ПУШАЧКИ СТАТУС (не повеќе од 10 цигари на ден)

Целиот примерок на пациенти, како и секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) беа анализирани во однос на пушачкиот статус на пациентите.

Пушењето, во најголем број студии, е вметнат како ексклузионен критериум, бидејќи познат е фактот дека пушачите имаат алтериран ткивен одговор и дека никотинот врши интерференција во иницијалната ткивна регенерација, односно го отежнува ткивното зараснување, генерално [197]. Познато е дека загубата на CAL е многу посилно изразена кај пушачи отколку кај непушачи, заради ткивното оштетување кое го причинува никотинот [26].

Во целиот примерок на пациенти, 10 (16,67%) беа пушачи. Во испитуваната група пациенти третирани со тромбоцитно збогатен фибрин - CAF+PRF пушачи беа само 3 (10%), додека во контролната група пациенти третирани со субепителијален сврзно-ткивен графт - CAF+SCTG позитивен пушачки статус имаа 7 (23,33%).
Немаше сигнификантна асоцијација на пушачкиот статус на пациентите и групата на која и припаѓаат (CAF+PRF / CAF+SCTG) за p=0,1658.
Во клиничката студија на **Jovicic B** и сор., [86] сите 20 испитаници биле непушачи. Сличен ваков наод постои и во рандомизираната клиничка студија на **Kumar A** и сор., [53] каде пушењето е екслузионен критериум, како и во студиите на **Gupta S, et all. [108] Tunali M** и сор., [153], **Al Jasser R** и сор., [150] **Madi M** и сор., [97], **Shivakumar M.A** и сор. [152].

6.4. КОМОРБИДИТЕТИ кои влегуваат во ASA I и ASA II

Пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) беа анализирани во однос на отсуство/ присуство на коморбидитети [15].

Во групата CAF+PRF (испитувана група), односно во групата CAF+SCTG (контролна група) со присуство на коморбидитети беа консеквентно 5 (16,67%) vs. 6 (20%) пациенти. **Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на коморбидитети во групата на која и припаѓаат пациентите (CAF+PRF / CAF+SCTG)** за : X^2=0,111; df=1; p=0,7386. Најмногу посочени коморбидитети беа регулирани хипертензија и хипотиреоидизам. Во речиси сите студии и мета анализи, сите испитаници од двете групи: контролна и тест групата, биле системски здрави пациенти по ASA I и ASA II (контролирани коморбидитети) по основ на автоанамнеза, што е во согласност со нашата селекција и дистрибуција на пациенти. Вакви инклузиони критериуми постојат и во студиите на: **Jovicic B, et all. [86], Manjunath R.G, et all. [34]**, **Yasmin Sery A, et all. [191], Tuli P, et all. [196] Kumar A, et all. [53] Gupta S, et all. [108] Tunali M, et all. [153], Al Jasser R, et all. [150], Madi M, et all. [97],Shivakumar M.A, et all. [152].**

6.5. КЛИНИЧКИ ПЕРИОДОНТАЛНИ ПАРАМЕТРИ

6.5.1. PPD/PD -длабочина на пародонтален џеб

Длабочината на пародонталниот џеб (PPD) претставува растојание од ивицата на маргиналната гингива до дното на пародонталниот џеб и беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски периоди, и тоа: на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm). Дистрибуцијата на вредностите добиени за длабочината на пародонталниот џеб (PPD) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски периода на мерење.

При **интрагрупна компарација** (внатре во самата група) и во испитуваната/тест/експериментална група PRF+CAF и во контролната група SCTG+CAF забележани се највисоки вредности на PPD во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа во сите три мерења (0-1 мес./1-6мес. и од 0/6 мес.) и во двете групи, да се забележи пад на вредностите на PPD. Добиените вредности за пародонталниот џеб беа најниски 6 месеци постоперативно во двете групи, при што вредноста на PPD за PRF+CAF се движеше од 1,67±0,85 mm во нулта време за да се намали на 0,37±0,64 mm во 6 ти месец, додека пак овие вредности со иста динамика на движење за SCTG+CAF изнесуваа 1,82±1,20 mm во нулта време со пад на вредноста до 0,35±0,69 mm (6-ти месец).

При интрагрупна компарација во сите временски периоди на мерење и во двете групи, овој пад на вредноста беше со статистичка сигнификантност и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=45,376; p=0,0001, а пак за SCTG+CAF $X^2_{(2)}$=50,782; p=0,0001.

↑ Овие наоди соодветствуваат со резултатите на **Kumar A** et all. [53] каде значајна разлика во намалувањето на вредноста има само во испитуваната PRF група, додека во контролната, намалувањето било незначително. Вакви резултати добиле **Gupta S** et all. [108] со сигнификантно намалување на вредноста на PPD за двете групи.

Резултатите добиени во рандомизираната контролирана едностранo слепа студија на Shivakumar et all. [152] покажуваат намалување на вредноста на PPD, но без статистичка значајност. Во наодите на авторите **Uraz A** et all.[11], има пад на вредноста на овој параметар во двете групи, но без статистичка сигнификантност. **Eren G** и **Atilla G.** [139] добиле несигнификантни промени за овој параметар во интрагрупната компарација кај експерименталната PRF група. Слични вакви резултати добиле и авторите **Keceli G, H** et all.[160] во нивната паралелна контролирана клиничка студија. Никакви промени во тест групата во однос PPD, нотирале **Eren G** и **Atilla G** [71].

↓Спротивни резултати од нашите се добиени во трудот на **Eren G** и **Atilla G.** [139] каде има несигнификантни пораст на PPD во контролната SCTG. Сличен ваков резултат пријавиле истите автори **Eren G** и **Atilla G** [71] повторно во прилог на контролната група, но во друга рандомизирана клиничка студија од 2014 год.

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на PPD, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test. Во **CAF+PRF** (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена **статистички сигнификантно пониска вредност на PPD во секое наредно мерење споредено со претходните**, и тоа:

- **Во мерењето 6 месеци / нулта пад на вредноста на PPD** за (Z=-4,673; p=0,0001) имаа 29 пациенти, односно (96,67%) од вкупниот број, а зголемување на вредноста се појавила само кај 1 пациент (3,33%) од испитаниците.

Истите мерења беа спроведени и во **CAF+SCTG** (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test и повторно, и тука беше утврдена **сигнификантно пониска вредност на PPD во секое наредно мерење споредено со претходните.**

- **Во мерењето 6 месеци /нулта, намалување на вредноста на PPD** за (Z=-4,798; p=0,0001) – беше присутно кај сите 30 испитаници или процентуално претставено кај 100% од пациентите.

Добиените резултати се со статистички сигнификантно намалување на вредноста на PPD при интрагрупната компарација во двете групи, испитувана PRF и контролна SCTG.

Разлика PPD нулта / 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на PPD помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на PPD (нулта – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 1,30±0,78 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 1,47 ± 0,94, односно направената анализа **не укажа на сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност на PPD помеѓу нулта време и 6 месеци** за Z=-0,118; p=0,9058

Во однос на **меѓугрупна/интергрупната компарација** помеѓу двете групи во сите 3 мерења, **не е утврдена статистичка сигнификантност** (график бр. 7).

↑Овие добиени резултати се совпаѓаат со резултатите на **Uraz A** et all. [11], со добиените вредности на **Shivakumar** et all. [152], понатаму со резултатите на **Macedo lunes, C, T** et all. [157], **Keceli G, H** et all. [160], **Collins R, J** et all. [154], **Miron RJ** et all. [116] **Gupta S** et all. [108] **Culhaoglu R** et all. [156] за (p>0.05). **Rodas MAR** et all.[3] слично на претходните резултати, во својата мета анализа укажале на статистичка интергрупна еднаквост за овој параметар, и тоа за (p≥0.05) која како изненадувачко откритие ги менува парадигмите и укажува на ветувачка иднина на имплементацијата на PRF како алтернатива на SCTG.

Оттука, можеме да извлечеме заклучок дека втората генерација тромбоцитно збогатен фибрин, во однос на овој периодонтален параметар, достојно го следи CTG во динамиката и интензитетот на намалување на вредноста на PPD што јасно се воочува од гореприкажаниот графикон, на кој евидентно се забележува речиси идентичност во падот на вредностите на PPD, што всушност е почеток на потврдата на една од хипотезите на оваа докторска дисертација, а тоа е дека PRF не е само адјувант, туку еднакво добра алтернатива на SCTG при третман на изолирани и плитки гингивални дефекти!

6.5.2. Вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR/VRD)

Рецесијата претставува парцијална денудација на коренската површина, која се должи на апикалната миграција на мекото ткиво кон CEJ[2,40] и има мултифакторијална етиопатогенеза [4,5,6,7,8]. Оваа полиетиолошка природа на рецесиите е класифицирана

по **Zuccheli** во три групи: анатомски, физиолошки и патолошки фактори, а според **Carranza** [198] сите мукогингивални аномалии се поделени на: развојни, конгенитални и стекнати. Вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR) претставува растојание од CEJ до ивицата на маргиналната гингива.
VGR беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна), поединечно. Анализата беше направена за 3 временски периода,и тоа: на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).
Вредностите добиени за вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски периоди на мерење.
При **интрагрупната компарација**, и во испитуваната и во контролната група забележана е највисока вредност на VGR во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа речиси идентично како и кај PPD, во сите три мерења (0-1 мес./ 1-6 мес. и од 0-6 мес.) се нотира пад.

Добиените вредности за вертикалната рецесија беа најниски 6 месеци постоперативно во двете групи, при што вредноста за VGR за PRF+CAF се движеше од 1,24±1,12 mm во нулта време за да се намали на 0,59±0,69 mm во 6-тиот месец. Овие вредности имаа слична динамика и тенденција и во SCTG+CAF контролната група и се движеа од 4,19±1,75 mm во нулта време до 0,97±1,02 mm во 6-тиот месец.

Во оваа интрагрупна компарација, слично како и за PPD во сите временски периоди на мерење и во двете групи, овој пад на вредноста беше со статистичка сигнификантност, и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=51,860; p=0,0001 во прилог на статистички значајна најмала вертикална димензија на VGR во 6-тиот месец, а пак за SCTG+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=50,807; p=0,0001 повторно во прилог на најниска вредност на VGR во 6 месец постоперативно.

↑Нашите добиени резултати соодветствуваат со наодите на авторите **Uraz A** et all. [11] при третман на максиларните и мандибуларните рецесии, исто така, и со наодите на **Kumar A** et all. [53] во нивната рандомизирана клиничка студија. Значајно намалување на вредноста на VGR за $p<0.001$ за двете групи добиле авторите **Keceli G, H** et all. [160], понатаму авторите **Eren G** и **Atilla** G [71], исто така, за $p<0.001$ во 6-тиот месец постоперативно. Статистички значајно намалување на VGR, за тест PRFx2+CAF и SCT+CAF што е во корелација со нашите наоди, презентирале **Culhaoglu R** et all.[156] за ($p<0.05$) во последните две мерења (3 – 6 месец). Слични резултати добиле **Gupta S** et all. [108] со сигнификантно намалување на вредноста на VGR за двете групи како и авторите **Santamaria P**, et all. [23].

Авторите **Macedo lunes, C, T** et all. [157] добиле пониски вредности во корист на контролната група, слично како и во наодите на **Eren G** и **Atilla G**. [139].

Ucak T, O et all. [159] во чија контролирана рандомизирана клиничка студија се добиле резултати кои укажале на сигнификантно намалување на вредноста на VGR само кај

испитаниците во тест PRF групата. Вакви слични резултати со статистички значајно намалување на вредноста на VGR во полза на PRF+CAF групата добиле и **Sonam Mufti** et all. [155].

Во мета анализата на **Al Jasser R** et all.[150] нема статистички сигнификантна промена на VGR во двете групи 6 месеци постоперативно, без сигнификантна разлика во интракомпарацијата има и во наодите презентирани во слепата проспективна "split-mouth" контролирана клиничка студија на **Garzon HS** et all.[16]

↓Спротивно од нашите резултати добиле авторите **Sonam Mufti** et all. [155], кои во нивната рандомизирана контролирана клиничка студија евидентирале статистички сигнификантно зголемување на вредноста на VGR, при интрагрупната компарација асоцирана со SCTG оперативниот модус. Сигнификантно зголемување на вредноста на овој параметар кај тест PRFx2+CAF во 3 и 6 месец од мерењата пријавиле **Culhaoglu R** et all. [156].

Повторно и тука беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите на вредноста на VGR помеѓу трите мерења во секоја една од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно гледано, и се доби следниов заклучок:

Во **CAF+PRF** (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена **сигнификантно пониска вертикална димензија на гингивалната рецесија во секое наредно мерење споредено со претходните**, и тоа:

- VGR во мерењето од 6 месеци / до нулта време за (Z=-4,788; p=0,0001) имаше намалување на вредноста кај 30 пациенти, односно 100% од испитаниците, а зголемување на вредноста се нема појавено кај ниту еден пациент.

Истите мерења беа спроведени и во **CAF+SCTG** (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test и повторно и тука беше утврдена **сигнификантно пониска вредност на VGR во секое наредно мерење споредено со претходните.**

- VGR во мерењето од 6 месеци /до нулта време за (Z=-4,788; p=0,0001) се доби намалување на вредноста кај сите 30 испитаници (100% од испитуваната група), идентично како и кај PPD во оваа група.

Разлика VGR нулта/ 6 месеци – Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на VGR** помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на VGR (нулта – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 2,75±1,09 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 3,22±1,19 mm. Добиените резултати укажуваат на **непостоење значајна статистичка разлика помеѓу испитуваната и контролната**

група во однос на разликата на просечната вредност на VGR помеѓу нулта време и 6 месеци за Z=-1,744; p=0,0811.

Во однос на **меѓугрупна/интергрупната компарација** за вредноста на VGR, **не е утврдена статистички сигнификантна разлика** во добиените резултати помеѓу групите во ниту едно време.

↑Овие наоди соодветствуваат со резултатите добиени во студијата на **Uraz A** et all. [11] при третманот на максиларните рецесии, исто така, со наодите на **Macedo lunes, C, T** et all. [157] во нивната рандомизирана "splith-mouth" студија, со добиените вредности на **Eren G** и **Atilla G**. [139], **Santamaria P**, et all. [23], **Collins R, J** et all. [154] **Keceli G, H** et all. [160],со клиничката рандомизирана студија на **Eren G** и **Atilla G** [71] без статистичка сигнификантност за (p<0.05), исто така, со ревијалниот труд на **Rodas MAR** et all. [3] со статистичка еднквост за (p≥0.05), понатаму **Garzon HS** et all. [16] и **Gupta S** et all. [108].

Статистичка сигнификантост во падот на вредноста помеѓу групите има кај **Uraz A** et all. [11] при третман на мандибуларните рецесии. Вакви слични резултати со интергрупен статистички значаен пад на вредноста VGR постои и кај авторите **Kumar A** et all. [53] во корист на PRF + CAF испитуваната група. **Panda S** et all.[55] во нивната мета анализа нотирале статистичко значајно подобрување на вредноста на вертикалната димензија, односно сигнификантен пад при интер/меѓугрупната компарација во полза на L-PRF+CAF испитуваната група во однос на контролната.

Единствено во второто мерење (1 месец постоперативно) незначајно подобри резултати имаме во PRF+CAF групата Z=-1,404; p=0,1602, односно пониска просечна вредност на VGR и тоа, ***1,24****±1,12 mm -PRF vs.* ***1,68****±1,28 mm- SCTG.*

Сличен ваков наод повторно во корист на PRF+CAF група имаше во третото мерење (6 месеци постоперативно), со несигнификантно помали вредности на VGR за Z=-1,331; p=0,1833 во полза на PRF и тоа ***0,59****±0,69 mm – PRF vs.* ***0,97****±1,02 mm – SCTG.*

И слично како и во анализата на резултатите на PPD, можеме слободно да кажеме дека и добиените резултати за VGR го надополнуваат трендот на градењето на портфолиото на PRF, како достојна замена на досега признатиот златен стандард SCTG.

6.5.3. Клиничка загуба на припој / атачмент - CAL

Најчеста клиничка манифестација на рецесијата е загуба на интерпроксималниот атачмент, но неретки се и состојбите на вестибуларен или палатинален „attachment loss" [16]. Реконструкцијата на изгубеното интерпроксимално меко/цврсто ткиво е од есенцијална важност, пред планирање на предвидливото коренско препокривање CRC [22]. Истражувањата на **Zucchelli** et all. [199] го акцентираат квалитетот на епителниот аттачмент и зголемувањето на мекоткивниот волумен. Според **Borghetti** и **Gardela** (1990), и најмалото зголемување на пародонталниот аттачмент 1 месец по

микрохируршкиот третман, треба да се смета за **“creeping” атачмент,** кој иако генерално е минимален, сепак е од исклучително клиничко значење зголемувајќи ја предвидливоста на процедурата [200,201]. Во овој контекст можеме да заклучиме дека есенцијата на рецесијата не е само присуството на коренската експонираност туку и загуба на меко ткиво и цемент, а секако кај покомплексните случаи и загуба на интерпроксималниот атачмент.

Клиничката загуба на припојот (CAL) претставува растојание од CEJ до дното на пародонталниот џеб. Таа претставува збир од претходно анализираните параметри (PPD + VGR = CAL). Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски комбинации, и тоа: на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

Согледана беше комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите на добиените вредности за CAL согласно што беа применети соодветни тестови за анализа.

Во **интрагрупната споредба** и во испитуваната PRF+CAF и во контролната група SCTG + CAF, во нулта време, евидентирани се највисоките вредности на CAL, аналогно на претходно добиените резултати PPD и VGR за потоа да се утврди постепен пад на вредноста низ сите три временски комбинации, со релативно слична динамика во двете групи, која доведе до најмали вредности за CAL во третото мерење (6 месеци по интервенцијата). Вредноста на клиничката загуба на припојот за PRF+CAF групата се движеше од 4,99±1,45 mm во нулта време со пад до 0,96±1,09 mm во третото време на мерење, додека пак овие вредности со слично темпо на намалување во SCTG+CAF се движеа од 6,02±2,03 mm во нулта време до 1,33±1,41 mm 6-ти месец постоперативно.

При интрагрупната споредба во сите временски периоди на мерење и во двете групи, овој пад на вредноста беше со статистичка сигнификантност, и тоа за PRF+CAF изнесуваше : $X^2_{(2)}$=53,966; p=0,0001, а пак за SCTG+CAF : $X^2_{(2)}$=50,966; p=0,0001.

Подобрувањето на CAL, односно добивката на подобар клинички аттачмент може да се препише на намалувањето на PPD и на зголемувањето на %RC [108]. Ова, исто така, може да е резултат од формирањето нов сврзно-ткивен аттачмент (creepin’ attachment) за чие прецизно дефинирање за каков вид врска се работи потребна е хистолошка евалуација [111].

↑Совпаѓање на нашите резултати постојат со наодите на авторите **Uraz A** et all. [11] со статистичка сигнификантност за (p<0.05) кај анализа на вредности на максиларни рецесии, понатаму кај **Keceli G, H** et all. [160] за (P<0.001) во двете, тест и контролна група, како и со наодите за двете групи кај **Eren G** и **Atilla G** [71] и **Oncu E** et all. [148] Вакви резултати добиле **Gupta S** et all. [108] со сигнификантно намалување на вредноста на CAL за двете групи во двете мерени временски комбинации како и **Santamaria P**, et all. [23].

Нашите резултати се во корелација и со наодите на **Kumar A** et all. [53] во однос на значаен пад на вредноста на CAL во корист на испитуваната експериментална PRF група, во двете мерења интраоперативно.

Намалување на вредноста на овој параметар, но без статистичка значајност кај третман на мандибуларните рецесии нашле авторите **Uraz A** et all. [11], понатаму слични вакви резултати покажале и **Shivakumar** et all. [152] **Sonam Mufti** et all. [155] во однос на SCTG+CAF групата.

Moraschini V et all.[151] дошле до заклучок дека употребата на PRF не го намалува дополнително CAL.

↓Спротивно од нашите наоди **Sonam Mufti** et all. [155] објавиле сигнификантно зголемување на вредноста на CAL во однос на PRF групата, при интрагрупната споредба.

↓Несигнификантно повисоки вредности на CAL при крајот на испитувањето добиле **Culhaoglu R** et all. [156] и тоа во контролната SCTG + CAF и во испитуваната PRFx4+CAF – модалитет кој користел 4PRF мембрани.

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на CAL, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вредност на клиничката загуба на припој - CAL во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,788; p=0,0001) – намалување на вредноста на CAL имаа 30 пациенти, односно (100%) од вкупниот број, а зголемување не е присутно кај ниту еден пациент.

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше повторно беше утврдена статистички сигнификантно пониска вредност на CAL во секое наредно мерење споредено со претходните.

- Во мерењето 6 месеци /нулта намалување на вредноста на CAL имаа 30 (100%) од испитаниците за (Z=-4,785; p=0,0001). Зголемување на вредноста на овој параметар во овој мерен трет временски период немаше кај ниеден пациент.

Разлика CAL нулта/ 6 месеци – Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на CAL** изразено во mm, помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на клинчката загуба на припој - CAL (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 4,03±1,45 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува

4,69±1,44 mm. Вака добиените резултати укажуваат на **непостоење статистичка сигнификантност, помеѓу двете групи во однос на разликата на просечната вредност на CAL помеѓу нулта време и 6 месеци** постоперативно за Z=-1,878; p=0,0604.

Меѓугрупната (интергрупната) компарација со својата анализа не утврди присуство на статистички значајна разлика во добиените резултати на компарирање на просечната вредност на CAL помеѓу групите во ниту едно од трите мерења.

↑Овие добиени резултати се правопропорционални со резултатите на **Uraz A** et all. [11] добиени од третман на максиларни рецесии, со наодите на авторите **Shivakumar** et all. [152], **Macedo lunes**, [157] **Gupta S** et all. [108], **Macedo lunes C, T** et all. [157], **Miron RJ** et all. [116] **Keceli G, H** et all. [160], **Santamaria P**, et all. [23], **Eren G** и **Atilla** G [71], како и со вредностите добиени кај авторите **Rodas MAR** et all. [3] со статистичка несигнификантност од (p≥0.05).

Во наодите на **Uraz A** et all. [11] има сигнификантност во падот на вредноста при интер (меѓугрупната компарација) за (p=o.oo2) при анализа на CAL кај мандибуларни рецесии. Резултатите на **Kumar A** et all. [53] за контролната SCTG група се со статистичка значајност во намалувањето на вредноста на CAL во 6-тиот месец постоперативно во однос на испитуваната група. Ваква сигнификантна промена при интер/меѓугрупната споредба за вредностите на CAL постои и во резултатите во студијата на **Sonam Mufti** et all. [155].

Сигнификантност во падот на CAL, но само за испитуваната PRF група при меѓугрупната споредба забележале и авторите **Panda S** et all. [55].

Со тоа што несигнификантно суптилна разлика во корист на PRF+CAF групата за Z=-1,257; p=0,2089 имаме во второто мерење (1 месец постоперативно) каде вредноста на CAL е пониска и изнесува ***1,85±1,42*** *за разлика SCTG+CAF каде е суптилно повисока и изнесува* ***2,27±1,57.***
И во третото мерење при меѓугрупна компарација на просечните вредности на CAL, постои дискретна промена која ја фаворизира испитуваната група PRF, тоа ***0,96±1,09 mm****-PRF* ***vs. 1,33±1,41 mm****-SCTG.*

И тука добиените резултати иако се статистички незначителни, сепак укажуваат на позитивната тенденција на PRF, кон приближувањето, достигнувањето, а понекогаш и надминување на потенцијалните способности на CTG во редуцирање на вредностите на CAL, преку претходно намалување на вредностите на PPD и VGR.

6.5.4. Ширина на кератинизирана гингива – KAW/KTW/KMW

Широината на кератинизирана гингива (KAW) претставува растојание од ивицата на маргиналната гингива до мукогингивалната граница по Lang и Löe. Прикрепената гингива е пивотален фактор во превенцијата и менаџментот на мекоткивното здравје [202]. Малата ширина на прикрепената кератинизирана гингива < 2 mm, е една од главните причина за појавата на рецесиите, иако голем број автори сè уште немаат постигнато консензус за тоа дали овој клинички параметар, е детерминанта во мекоткивното здравје, бидејќи не е асоциран со периодонталните или пери-имплантните заболувања од биолошка и естетска перспектива. Но, сепак, најголемиот број од нив се сложуваат дека дури и мал дел од кератинизираната гингива, може да помогне во долготрајната стабилност и одржување на пародонталното здравје [203]. **Pini-Prato** et all. [204] сметаат дека секој додатен милиметар KAW при нулта мерења е асоциран со 0,23 mm од RecRed (recession reduction) во 8 годишно клиничко следење. Според клиничкото искуство на Prof Zucchelli , секогаш кога KTH ≤ 1 mm, се употребува сврзноткивен графт при хируршкиот третман на рецесијата [42]. Група автори тврдат за правопропорционалност во корелацијата меѓу дебелината на биотипот и вредноста на KTW.

Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата на KAW беше направена за 3 временски интервали, и тоа: нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

Утврдена беше комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите на добиените вредности за KAW согласно што во понатамошната анализа беа применети соодветни тестови.

При **интрагрупната компарација** и во испитуваната и во контролната група забележана е најниска вредност на KTW во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа да се регистрира постепен раст, во сите три мерења (0-1 мес./ 1-6 мес. и од 0-6 мес.) во двете групи. Добиените вредности за ширина на кератинизирана гингива беа највисоки во 6-тиот месец постоперативно во двете групи, при што вредноста за KAW за PRF+CAF се движеше од 4,10±2,77 mm во нулта време, за да се зголеми на **6,72±2,82 mm** во 6-тиот месец. Овие вредности имаа слична динамика и тенденција и во SCTG+CAF контролната група и се движеа од **3,22±1,57 mm** во нулта време до **5,99±2,38 mm** во 6-тиот месец.

Во оваа интрагрупна компарација, во сите временски комбинации на мерење и во двете групи, овој пораст на вредноста беше со статистичка сигнификантност и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=56,619; p=0,0001) во прилог на статистички значајна највисока вредност на ширина на кератинизирана гингива во 6-тиот месец, а пак за SCTG+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=55,635; p=0,0001 повторно во прилог на највисока вредност на KAW во 6 месец постоперативно.

↑Овие наши резултати соодветствуваа со наодите на **Uraz A** et all. [11] при анализа на вредности добиени од третманот и на максиларните и на мандибуларните рецесии во

нивната “Splith mouth” рандомизирана контролирана клиничка студија со follow-up од 6 месеци, идентичен како во нашата. Нашите резултати се правопропорционални со иследувањата на авторите **Eren G** и **Atilla G** [71] кои опишуваат сигнификантно зголемување на вредностите во двете групи при интрагрупната споредба. Слични вакви резултати со статистички значаен раст на KAW параметарот во двете групи добиле и **Oncu E** et all. [148]. Сигнификантен пораст на овој параметар во двете групи за p<0.001, 1 месец постоперативно се јавува кај **Keceli G, H** et all. [160] за понатаму вредностите да останат стабилни до крајот на обсервацискиот период. Вакви резултати добиле и **Gupta S** et all. [108] со сигнификантно зголемување на вредноста на KAW за двете групи во двете мерени временски периоди (3-6 месеци).

Во студијата на **Eren G** и **Atilla G.** [139] има статистичкото и прогредиентно зголемување на вредноста на KAW во прилог на SCTG, додека пак во испитуваната PRF група овој параметар расте значајно до 3-тиот месец, но потоа останува стабилен во целиот постоперативен период, следен до 1 год. **Culhaoglu R** et all. [156] добиле слични резултати на сигнификантно зголемување на вредноста на KAW во корист на SCTG при мерењата во 3-тиот месец, додека пак вредноста на KTW за PRF покажала раст во 6-тиот месец од иследувањата. **Santamaria P**, et all. [23] добиле статистички значајна придобивка на вредноста на кератинизирана гингива, но само за контролната група, а пак за испитувана група, вредноста на KT била несигнификантно зголемена.

Ucak T, O et all. [159] во чија контролирана рандомизирана клиничка студија се добиле резултати кои укажале на сигнификантно зголемување на вредноста на KAW, но само кај испитаниците во тест PRF групата. Слични резултати со интрагрупен пораст на вредноста на KTW/HKT- height of keratinized gingiva добиле **Sonam Mufti** et all. [155] во полза на испитуваната PRF група.

Panda S et all. [55] во нивната мета анализа прикажале несигнификантни промени во смисла на раст на KAW во полза на L-PRF тест групата во третманот на поединечните рецесии. Во резултатите на Shivakumar et all. [152] има зголемување на вредноста на KTW, но без статистичка сигнификантност. **Garzon HS** et all. [16] во својата студија изнеле несигнификантни разлики во однос на интракомпарацијата за вредностите на KTW. Несигнификантни промени на овој параметар евидентирале и **Sonam Mufti** et all. [155] во однос на контролната SCTG група.

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на KAW, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.
Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на ширината на кератинизирана гингива - KAW во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,709; p=0,0001) зголемување на вредноста на KAW имаа 29 пациенти, односно (96.67%) од вкупниот број, намалување на вредноста не е присутно ниту кај еден пациент, а состојбата е останата непроменета кај 1 пациент (3,33%).

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на KAW во секое наредно мерење споредено со претходните и тоа со идентични вредности како и во PRF групата.

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,705; p=0,0001) зголемување на вредноста на KAW имаа 29 пациенти, односно (96.67%) од вкупниот број, намалување на вредноста не е присутно ниту кај еден пациент, а состојбата е останата непроменета кај 1 пациент (3,33%)

На графиконот бр. 19 јасно се гледа симетричност на динамиката на пораст на вредностите на KTW во двете групи, од што се изведува заклучок дека иако стартната позиција на двете групи не е иста, сепак кривата на пораст е паралелна, што во превод би значело сличен или идентичен интензитет на регенеративните процеси кои влијаат врз овој параметар, во текот на целиот мерен временски период!

Разлика KAW нулта/ 6 месеци – Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на KTW** изразено во mm, помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на вредноста на ширината на кератинизираната група - KAW (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 2,62±2,31 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 2,78±1,79 mm. Вака **добиените резултати укажуваат на непостоење статистичка сигнификантност, помеѓу двете групи во однос на разликата на просечната вредност на KAW помеѓу нулта време и 6 месеци постоперативно** за Z=-1,049; p=0,2939.

Меѓугрупната (интергрупна) компарација со својата анализа не утврди присуство на статистички значајна разлика во добиените резултати на компарирање на просечната вредност на KAW помеѓу групите во ниту едно од трите мерења.

Со тоа што статистички незначајна разлика во корист на PRF+CAF групата за ***Z=0,4213; p=0,6735*** *имаме во второто мерење (1 мес. постоперативно) каде вредноста на KAW е повисока и изнесува* ***5,42±2,61 mm*** *за разлика SCTG+CAF каде е суптилно пониска и изнесува* ***4,95±2,04 mm.***

И во третото мерење при меѓугрупна компарација на просечните вредности на KAW, постои дискретна промена статистички незначителна за ***Z=1,109; p=0,2675*** *која ја фаворизира испитуваната група PRF, и тоа* ***6,72±2,82 mm****-PRF* ***vs. 5,99±2,38 mm****-SCTG.*

И тука добиените резултати иако се статистички незначителни, сепак укажуваат на позитивната тенденција на PRF, кон приближување, достигнување, а понекогаш (како во случајов) колку и да е незначително, дури и надминување на потенцијалните способности на CTG во зголемување на вредностите на KAW.

↑Нашите добиени резултати се совпаѓаат со добиените наоди на **Uraz A** et all. [11] при третман на максиларни рецесии, со резултатите на **Shivakumar** et all. [152] каде нема интергрупна компаративна сигнификантност во зголемувањето на KAW во двете мерења. Во ревијалниот преглед и мета анализата на **Al Jasser R** et all. [150] нема статистичка интергрупна сигнификантност во однос на овој параметар што е согласно нашите добиени резултати, слично како и во наодите на **Keceli G, H** et all. [160], **Eren G** и **Atilla G** [71], **Garzon HS** et all. [16], и **Gupta S** et all. [108].
Статистички несигнификантни поголеми вредности на KAW при интергрупната компарација во корист на SCT +MCAF контролната група добиле **Oncu E** et all. [148].
Слично несигнификантно зголемување на вредноста на KTW кај контролната група SCTG во однос на испитуваната, добиле авторите **Mancini L** et all. [149] во нивниот ревијален труд и мета анализа.

Во наодите на **Uraz A** et all. [11], има зголемување на вредноста на KTW со статистичка сигнификантност и тоа во корист на контролната SCTG група при третман на мандибуларни рецесии, а ваква сигнификантна меѓугрупна разлика за KAW забележале и **Rodas MAR** et all. [3] и **Moraschini V** et all. [151] како и **Miron RJ** et all. [116] во нивниот ревијален труд кој вклучил дури 17 рандомизирани проспективни контролирани клинички студии-RCTs.
Статистички значајна разлика при меѓугрупната компарација, но во овој случај во корист на PRF групата, нотирале авторите **Macedo lunes, C, T** et all. [157].

6.5.5. Дебелина на гингива – GT

Дебелината на гингивата (GT) претставува растојание од површината на гингивата до површината на коската. Намалената гингивална дебелина е еден од факторите за перспективна загубана периодонталниот аттачмент и појавата на маргинална ткивна рецесија кои се индикациони фактори за прогресија на периодонталните заболувања [205]**.** GT вредноста според некои автори е од исклучително значење за стабилниот клинички исход, како и погореспоменатата регенерација на пародонталниот реатачмент, кој настанува по 6-9 месеци од интервенцијата [206]. **Зголемувањето на дебелината на гингивата доведува до промена на фенотипот/биотипот на гингивата** [207].

Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Анализата на GT беше направена за 3 временски комбинации, и тоа: нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразен во милиметри (mm).
Дистрибуцијата на вредностите добиени за дебелина на гингивата (GT) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски периоди на мерење.

При **интрагрупната компарација** и во испитуваната и во контролната група забележана е најниска вредност на GT во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа да се регистрира постепен раст, во сите три мерења (0-1 мес./ 1-6 мес. и од 0-6 мес.) во двете групи. Добиените вредности за дебелина на гингивата беа највисоки во 6-тиот месец постоперативно во двете групи, при што вредноста на GT за PRF+CAF се движеше од 1,77±0,65 mm во нулта време, за да се зголеми на 2,39±0,57 mm во 6-тиот месец. Овие вредности имаа слична фреквенција и во SCTG+CAF контролната група и се движеа од 1,37±0,71 mm во нулта време до 2,42±0,54 mm во 6-тиот месец.

Во оваа интрагрупна компарација, во сите временски периоди на мерење и во двете групи, овој пораст на вредноста беше со статистичка сигнификантност, и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}=53,018$; p=0,0001 во прилог на статистички значајна највисока вредност на дебелината на гингивата во 6-тиот месец, а пак за SCTG+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}=56,619$; p=0,0001 повторно во прилог на највисока вредност на GT во 6 месец постоперативно.

Сигнификантна корелација помеѓу нулта вредноста на GT и %RC е најдена во трудот на Gupta S, et all. [108] што говори за директна асоцијација помеѓу овие два параметри.

↑Овие наоди соодветствуваат со резултатите на **Sonam Mufti** et all. [155] и **Oncu E** et all. [148] каде имаме сигнификантен раст на вредноста на GT/TKT за двете групи. Вакви резултати со статистичка сигнификантност при интрагрупната компарација за овој параметар и за двете групи PRF и SCTG, евидентирале и **Santamaria P**, et all. [23].
Наодите на **Kumar A** et all. [53] покажуваат статистичка сигнификантност за контролната група SCTG+CAF, додека пак, наодите на **Keceli G, H** et all. [160] за (p<0.05) во корист на PRF групата и се во корелација со резултатите на **Eren G** и **Atilla G.** [71] како и со наодите на **Panda S** et all. [55] при третманот на локализирани поединечни рецесии со L-PRF+CAF. Вакви слични резултати добиле **Gupta S** et all. [108] со сигнификантно зголемување на вредноста на GT за тест групата во двете мерени временски комбинации, со исклучок на контролната група, каде GT покажува статистички значаен раст само во второто мерење во 6-тиот месец.

Несигнификантна подобрување на дебелината на гингивата во двете групи е опишано во рандомизираната студија на **Shivakumar** et all. [152] и во трудот на **Eren G** и **Atilla G.** [139].

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на GT, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на дебелината на гингивата - GT во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,719; p=0,0001) зголемување на вредноста на GT имаа 29 пациенти, односно (96.67%) од вкупниот број, намалување на вредноста не е присутно ниту кај еден пациент, а состојбата е останата непроменета кај 1 пациент (3,33%).

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на GT во секое наредно мерење споредено со претходните.

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,787; p=0,0001) зголемување на вредноста на GT имаа 30 пациенти, односно (100%) од вкупниот број, намалување на вредноста и непроменетост на состојбата не е детектирано кај ниту еден испитаник.

На графиконот бр. 23, како и во анализата на KTW јасно се гледа симетричност на динамиката на пораст на вредностите во двете групи, од што повторно се изведува сличен заклучок, дека иако стартната позиција на двете групи не е иста, сепак динамиката на пораст на овој параметар е слична, што во превод би значело речиси идентичен интензитет на регенеративните процеси во двете групи, за целото мерено време.

Разлика GT нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на GT изразено во mm, помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на вредноста на дебелината на гингивата - GT (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 0,63±0,54 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 1,05±0,67 mm. Вака **добиените резултати укажуваат на непостоење статистичка сигнификантност, помеѓу двете групи во однос на разликата на просечната вредност на GT помеѓу нулта време и 6 месеци** постоперативно за Z=-2,513; p=0,5101.

Група автори добиле разлика на просечна вредност на GT од нулта (baseline) до 6 месец постоперативно во рангот на 02-05 mm [71, 135, 148, 208, 209] во однос на испитуваната PRF+CAF група, кои се приближни со разликата на просечната вредност на испитуваната група во нашиот труд 0,63±0,54 mm. Добивката од 1 mm + дебелина на

гингива треба да се смета за максимален успех по изведувањето на PhMT. Во студијата на **Migliorati M,** et all. [210] прикажани се добивки од 34,3% во дебелина на гингива на места третирани со SCTG.

Меѓугрупна (интергрупната) компарација со својата анализа не утврди присуство на статистички значајна разлика во добиените резултати на компарирање на просечната вредност на GT помеѓу групите во ниту едно од трите мерења.

*Со тоа што статистички незначајна разлика во корист на PRF+CAF групата за Z=0,917**;** p=0,3593 имаме во второто мерење (1 мес. постоперативно) каде вредноста на GT е повисока и изнесува 2,19±0,61 mm за разлика од вредноста на дебелината на гингивата во SCTG+CAF каде е дискретно пониска и изнесува 2,08±0,67 mm*
И во третото мерење при меѓугрупната компарација на просечните вредности на GT, постои многу слабо изразена статистички незначителна промена за Z=1,192; p=0,8476 која ја фаворизира контролната група CAF+SCTG, и тоа 2,42±0,54-SCTG vs. 2,39±0,57-PRF.

Од добиените резултати, иако се статистички незначителни, можеме да заклучиме дека се потврдува потентното биолошко дејство на PRF во првиот месец постоперативно, и истовремено ни укажуваат на позитивната тенденција на PRF, кон приближување и во другите перформанси на CTG, (GT,KAW) за кои постојат многу студии досега, потврдувајќи му ја речиси апсолутната хистолошка предност и генетска предодреденост во мекоткивната регенерација во однос на другите графт материјали.

Нашите мерења при интергрупната анализа се совпаднаа со резултатите на авторите **Macedo lunes, C, T** et all. [157], **Eren G** и **Atilla G.** [139], **Collins R, J** et all. [154], **Gupta S** et all. [108] **Santamaria P**, et all. [23] за p=0.55.

Несигнификантно поголеми вредности за GT во полза на PRF модалитетот докажале Oncu E et all. [148].
Статистички несигнификантно зголемување на вредноста на GT кај контролната група SCTG во однос на испитуваната, добиле авторите Mancini L et all. [149] во нивниот ревијален труд и мета анализа.

Во резултатите на Shivakumar et all. [152], има статистички сигнификантно зголемување на вредноста на дебелината на гингивата GTh/MTh (дебелина на мукоза) во двете мерени временски комбинации, во корист на PRF- тест групата (1.58 mm) во однос на SCTG-контролната група (1.31 mm), 6 месеци постоперативно. Сигнификантен пораст на вредноста на TT (tissue thickness) докажале авторите **Keceli G, H** et all. [160] и **Sonam Mufti** et all. [155].
Garzon HS et all. [16] докажале статистички сигнификантност при меѓугрупната компарација во корист на SCTG за GT- дебелина на гингива, укажувајќи на долгорочни

стабилни резултати. Слични вакви резултати на сигнификантен пораст на GT/KTT за ($p<0.05$) во полза на контролната CTG група наспроти тест групите, докажале авторите Culhaoglu R et all. [156] во мерењата извршени во 3 и 6-тиот месец.

6.5.6. Биотип на гингива

Во литературата постојат наоди на статистички сигнификантна разлика помеѓу машкиот и женскиот пол во однос на предоминација на одреден биотипот на гингивата, и тоа 76.9% од машката популација покажале дебел биотип на гингива во однос на само 13.3% од женската популација [34]. Евидентирани се и варијации во однос на биотипот на гингивата кај женскиот пол кој е променлив со текот на годините, а ваква разлика во константноста не е нотирана кај машкиот пол [34]. Терминот „гингивален фенотип" е создаден со цел разјаснување на клиничките варијации на дебелината и ширината на кератинизираното ткиво во оралната регија [211,212] што подразбира дека овој поим ги опфаќа квалитативните и квантитативните карактеристики на кератинизираната гингива и ткивото под неа. Гингивалниот биотип е опишан како дебелина на гингивата во фацио-палатинален/фацио-лингвален аспект [180,213,214] за прв пат од авторите Ochsenbien and Ross [215] кои го класифицирале биотипот во 3 категории, и тоа: а) тенок ≤ 1,5 mm, б) нормален >1,5 - < 2,5 mm и в) дебел ≥ 2,5 mm, за подоцна Seibert and Lindhe [216] да ја прецизираат истата класификација, како дебел и рамен биотип (thick and flat) и тенок и запечен/брановиден (thin and scalloped). Начинот на проценатa на биотипот е разновиден, од употреба на клинички (инвазивни и неинвазивни методи за GT, до статички или функционални за KTW) како и радиографски 2D или 3D рендген методи за одредување на дебелината на букалната коска [217]. Многу мал број студии говорат за улогата на биотипот на гингивата во постигнувањето и одржувањето на CRC [218]. Еден од нив е и ревијалениот труд на **Hwang & Wang** [24] кој говори за директната релација на комплетната коренска препокриеност со дебелината на гингивата (мин. 0.8 mm). Сè е поголем бројот на авторите кои ја промовираат идејата дека дебелиот биотип на гингива е поотпорен на инфламаторни процеси [219] на механички дразби, и превенира релапс на гингивални дефекти [220] како и промоција на CRC [24]. Овие особености на дебелиот биотип на гингивата може да се препишат на: поголемиот волумен на колаген матрикс, пообемната ткивна васкуларизација и на повеќеслојноста на кератинизираниот епител, а сите овие особености фаворизираат акцелерирана ткивна регенерација и обезбедуваат механичка пречка кон надворешни стимулуси [24]. Демографски гледано, кај азиската популација најден е најтенок биотип на гингива [221].

Анализата беше направена за двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно во комбинација на 3 временски мерења, и тоа: нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно.

I мерење - од нулта време/ до 1 месец постоперативно

Направена беше анализа на биотип на гингива во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот од нулта време ↔ 1 месец

При интрагрупната компарација во периодот нулта ↔ 1 месец во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) /CAF+SCTG (контролна) утврдено беше сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија) за $X^2_{(3)}$=13,000; p=0,005 vs $X^2_{(3)}$=13,020; p=0,005.

(PRF+CAF) испитувана група:

- Тенок биотип: од вкупно 19 пациенти со тенок биотип на гингива, кај 8 немало промена, останале тенки, премин од тенок во нормален имало кај 5, а 6 добиле дебел биотип на гингива;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 2 пациенти со нормален биотип, премин во тенок немало и сите 2 преминале во дебел биотип на гингива. Не останал ниту еден пациент со нормален биотип на гингива;
- Дебел биотип на гингива: од вкупно 9 пациенти со дебел биотип на гингива, сите останале со истата категоризација без ретроградeн премин кон потенките категории.

(SCTG+CAF) контролна група (график бр. 26):

- Тенок биотип: од вкупно 21 пациент со тенок биотип на гингива, 9 останале во таа категоризација, 4 преминале во нормален, а 9 преминале во дебел биотип;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 4 испитаника со нормален тип гингива, 3 останале со нормален, 1 преминал во дебел, а ниту еден не преминал во тенок биотип;
- Дебел биотип на гингива: од вкупно 5 пациенти со дебел биотип, сите 5 останале во својата категорија и ниту еден не забележал регрес кон потенките типови.

Дополнително **меѓугрупната споредба укажа дека немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот нулта ↔ 1 месец и групата на која и припаѓаат пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна)** за X^2=0,683; df=1; p=0,7108

II мерење - од нулта време/ до 6 месец постоперативно

Направена беше анализа на биотип на гингивтаа во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот од нулта време ↔ 6 месеци.

При интрагрупната компарација во периодот нулта ↔ 6 месеци, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија) за $X^2_{(3)}$=17,000; p=0,001 vs. $X^2_{(3)}$=22,000; p=0,0001.

(PRF+CAF) испитувана група (график 27):

- Тенок биотип: од вкупно 19 испитаници со тенок биотип на гингива, 4 останале со тенок, 6 преминале во нормален, а 9 преминале во дебел;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 2 пациенти со нормален биотип на гингива, сите двајца преминале во дебел биотип, не останал ниту еден со нормален и немало премин во тенок биотип;
- Дебел биотип на гингива: од вкупно 9 пациенти со дебел биотип на гингива, сите останале во својата категорија на биотип, никаде немало премин кон потенките класи.

(SCTG+CAF) испитувана група:

- Тенок биотип: од вкупно 21 пациент со тенок биотип, 2 останале во истата група, 8 преминале во нормален и 11 во дебел;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 4 пациенти со нормален биотип 1 останал со нормален, 3 преминале во дебел биотип и ниту еден немал регрес кон тенок биотип;
- Дебел биотип на гингива: од вкупно 5 пациенти со дебел биотип сите останале во таа категоризација и немало пад на ниту еден испитаник во потенките класи на биотип.

↑Нашите резултати се совпаѓаат со наодите на **Balice G**, et all. [222] каде има сигнификантно подобрување – преминување во подебела категорија, во двете групи за ($p<0.05$). Промена на биотипот на гингивата со сигнификантана важност за двете групи добиле и авторите Akcan SK, et all. [223].

Во корелација со нашите наоди се и вредностите добиени во трудот на **Mohammad Ibraheem Idris** et all. [224] кои при оваа интрагрупна компарација евидентираат статистичка сигнификантност само за PRF групата. Наод во овој контекст добиле и **Manasa B**, et all. [225] кои вршеле процена на влијанието на I-PRF во промената на фенотипот на гингивата, при што нотирале зголемување на дебелината на гингивата за 26% во 3-тиот месец и дури 29% во 6-тиот месец постоперативно.

И двете групи даваат подобри резултати во однос на дебелината на биотипот, но со статистичка сигнификантност само за SCTG групата, а за испитуваната PRF група подобрувањето е умерено, без значајност. **Santamaria P**, et all. [23]. Слични резултати добиле и **Pazmino V.F.C**, et all. [226] кои опишале здебелување на гингивата во двете

групи на испитаници, со акцент врз значајност на придобивките во SCTG групата што би се превело како модификација во друг подебел биотип на гингива.
Голем број студии укажуваат на долготрајноста при постоперативната промена на биотипот во подебел, при употреба на SCTG преку поголемата аугментација на GT и зголемувањето на KAW.
Промената на фенотипот како терапевтска цел - лимитиран број студии документираат постоперативно задебелување на гингивата или конверзија од тенок во дебел биотип на места третирани со SCTG, додека пак многу помалку кај оперативните пристапи кои користат II генерација тромбоцитно збогатен фибрин [196, 227].
Кај тунелинг техниките, вклучувајќи ја и VISTA-vestibular incision subperiosteal tunnel access technique, употребата на SCTG дава сигнификантни придобивки во однос на дебелината на гингивата отколку при употребата на PRF, каде има варијабли во значајноста на промената на биотипот. **Pazmino V.F.C,** et all. [226] **Kamal A,** et all. [228] ја поддржуваат идејата за промена на биотипот користејќи кој било од овие два автографти, со тоа што поголеми придобивки во однос на целокупниот волумен на гингивата би бил во повеќето случаи, во полза на SCTG.

Hehn J, et all. [229] сугерираат дека самостојна апликација на PRF не влијае врз промена на фенотипот на гингивата.

Дополнително, при **меѓугрупната споредба немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот нулта ↔ 6 месеци и групата на која и припаѓаат пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна)** за X^2=1,292; df=1; p=0,5241)

Добиените резултати при меѓугрупната компарација на Mithradas N, et all. [230] нотираат константност при евалуација на односот помеѓу PRF/SCTG.
При интергрупната компарација биотипот добиен во контролната SCTG група е со подолготрајна стабилност, а промената на фенотипот во испитуваната PRF група е само на краток рок (во почетокот-период на секреција на фактори за раст) **Akcan SK**, et all. [223].

↓Авторите **Balice G**, et all. [222] за контролната SCTG+CAF група добиле сигнификантно подебел биотип на гингива за ($p<0.05$) **Mohammad Ibraheem Idris** et all. [224] добива сигнификантно послаби вредности за PRF во однос на SCTG групата, со препорака за негова употреба само како дополнителна метода, а не како замена.
Хетерогеноста во мерењата (трансгингивална проба, CBCT, ласер...etc), должината на “follow-up”- от, многу ретката експлицитност во студиите за “phenotype shift”- промената од еден во друг биотип особено кај PRF центричните студии, се едни од релевантните фактори кои влијаат врз точноста на овие информации и отвораат нова перспектива за усовршувања и истражувања со фокус на отстранување на овие недостатоци [231,232].

Направена беше анализа на биотип на гингивата во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот од 1 месец ↔ 6 месеци.

При интрагрупната компарација во периодот 1 месец ↔ 6 месеци во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) /CAF+SCTG (контролна) утврдено беше сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија) $X^2_{(3)}$=7,000; p=0,030 vs. $X^2_{(3)}$=10,000; p=0,019.

CAF+PRF (испитувана) (график бр. 28):

- Тенок биотип: од вкупно 8 испитаници со тенок биотип на гингива, тенки останале 4, а другите 4 преминале во нормален биотип. Никој од нив не преминал во дебел биотип на гингива;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 5 нормални биотипови, 2 останале како такви и 3 преминале во подебел биотип. Ниту еден од биотиповите не се вратил во потенката категорија на гингива;
- Дебел биотип на гингива: од вкупно 17 пациенти со дебел биотип, сите останале константни во својата група и ниту еден не покажал премин кон потенките биотипови.

(SCTG+CAF) контролна група (график бр. 28):

- Тенок биотип: од вкупно 9 тенки биотипа, 2 останале тенки, 5 нормални, а 2 преминале во дебел биотип;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 7 нормални типови на гингива, 4 останале во својата група, а 3 преминале во дебел биотип. Ниту еден не покажал знаци на регрес – премин во тенок биотип;
- Дебел биотип на гингива: од вкупно 14 пациенти со дебел биотип на гингива, сите 14 останале во својата група. Премин кон другите групи немало.

Дополнително, при **меѓугрупната споредба немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот 1 месец ↔ 6 месеци и групата на која и припаѓаат пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна)** за (Pearson Chi-square test: X^2=0,7012; df=1; p=0,7043.

Од сите добиени податоци, во однос на биотипот на гингивата, јасно се воочува една особеност, дебелите биотипови ако се постигнат остануваат стабилни подолг временски период и не се враќаат во групата на потенок биотип. Дали е ова генетска предоминанта? И, во групата со нормален биотип, не беше забележан ниту еден негативен трансфер – премин во група со потенок биотип. Оттука, можеме да заклучиме дека по достигнувањето на подебел биотип, оваа промена е стабилна на подолг временски период.

6.6. ПАРАКЛИНИЧКИ ПАРАМЕТРИ

6.6.1. Параклинички имунохистохемиски параметри

Во рамките на истражувањето направена беше поединечна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 3 селектирани параклинички имунохистохемиски параметри: VEGF, CD31 и CD34. Анализата на секој од 3-те селектирани параметри беше правена меѓугрупно согласно наодот на 1,5 месеци по интервенцијата.

6.6.1.1. Васкуларен ендотелијален фактор - VEGF

VEGF - Васкулариот ендотелијален фактор на раст претставува моќен индуктор на ангиогенезата in vivo и специфичен митоген на ендотелните клетки in vitro - силно изразен во текот на стадиумите на заздравување при периодонталните заболувања. Постојат неколку изоформи на VEGF (VEGF165, VEGF121) кои се должат на алтернативните спојувања со други молекули, и ја диктираат неговата дифузија и активност стимулирајќи разгранување и зголемување на растворливи форми на помошни крвни садови. Неговите физиолошки улоги од интерес на мекоткивната и коскена регенерација и репарација се: [233]

- ангиогенеза и васкулогенеза: есенцијална улога во формирањето на ембрионалниот крвоток и создавањето на новите крвни садови од нивните претходници,
- зараснување рани: иницирање макрофаги-асоциран ангиогенетски одговор во инфламаторната фаза на заздравувањето [234],
- коскена репарација: го координира ремоделирањето на екстрацелуларниот матрикс (ECM) и ангиогенезата во центрите за раст на коските.

Параметарот беше анализиран во две категории според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) согласно добиените наоди на 1,5 месеци постоперативно. За целите на истражувањето VEGF беше категоризиран како: а) негативна експресија и б) позитивна експресија.

Вкупно во целиот примерок на испитаници (N=60) со негативна експресија на васкуларниот ендотелијален фактор – VEGF беа 25 (41,67%), а со позитивна експресија беа 35 (58,33%) од пациентите.

Пропорцијата на наоди со **позитивна експресија на VEGF** во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) изнесуваше 26 (86,67%) vs. 9 (30%) во полза на испитуваната CAF+PRF, додека пак пропорцијата на наоди со негативна експресија на VEGF, изнесуваше 4 (13,33%)-PRF vs. 21 (70%)-SCTG.

- VEGF + 26 (86,67%) испитаници – **PRF** група
- VEGF + 9 (30%) испитаници – **SCTG** група

Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на позитивна експресија на васкуларен ендотелијален фактор со припаѓање на групата CAF+PRF (испитувана) за Fisher exact test: p=0,00009.

↑Резултатите добиени во студијата на **Anton Sculean** et all. [146] се совпаѓаат со нашите наоди за VEGF во однос на поинтензивно пребојување/експресија на овој маркер во испитуваната група 1 месец постоперативно. Овие резултати ги споменува и **Andrade Aldana C**, et all. [235] кои во својот труд обработуваат хистолошки и имунихистохемиски податоци од трудот на **Eren** и **Kantarci**.

Овие мерењата на **Anton Sculean** et all. [146] се со истовремена сигнификантно поголема експресија на VEGF – (погоре споменатата корелација на growth- факторите со бројот на новосоздадени капилари), кај пациентите третирани со SCTG - 6 месеци постоперативно што не е нотирано во нашите наоди имајќи предвид временската дискрепанца помеѓу нашите мерења (1.5 месеци постоперативно) и 6 месеци постоперативно. Слични вакви резултати образложиле и **Andrade Aldana C**, et all. [235].

Оттука се извлекува следниов заклучокот: 26 испитаници од PRF групата имале позитивна експресија на VEGF, за разлика од SCTG групата каде иста таква промена е нотирана само кај 9 пациенти, што од друга страна е во корелација со генералните сфаќања во научниот свет на темата биолошка активност на PRF, дека најпотентна фаза која индуцира стимулација на ангиогенезата под влијание на тромбоцитно збогатените концентрати, е токму овој период 1-1.5 месец по неговата апликација. Оваа неоангиогенеза е поттик на потенцирана васкуларизација во оперативното поле, а ангиогенезата е централен концепт на репарацијата и регенерацијата воопшто. Каде што има крв, има кислород, а каде има O2 таму има регенерација. PRF преку создавањето на новите крвни садови и сите биохемиски процеси на клеточно и молекуларно ниво, кои следат, а произлегуваат од неговите биолошките особености, и кои каскадно и симултано се одвиваат во ткивото, овозможуваат овој биолошки агрегат директно да влијае врз подобрувањето и на останатите клинички периодонтални параметри.

6.6.1.2. CD 31 – Cluster of Differenciacion/Designation 31

Клеточниот адхезивен молекуларен маркер – CD 31, е високо сензитивен маркер за адхезијата на ендотелните клетки, тромбоцитите и леукоцитите. Тој се користи за определување на квантумот на новосоздадени крвни садови. CD31 е трансмембрански гликопротеин и главен маркер во васкуларната физиологија. Силно е експресиониран на површината на васкуларните ендотелни клетки (ECs), концентрирајќи се на меѓуклеточните врски како и на тромбоцитите и леукоцитите. Тој има голема клиничка сигнификантност преку неговата експресија како маркер во физиолошките и патолошките состојби на организмот. CD31 е специфичен ендотелен маркер и е еден од најсензитивните маркери за ендотелните клетки, а се користи за квантифицирање на васкуларната густина во ткивото, особено во тумор ангиогенетските студии. Широка е неговата употреба во дијагностичката патологија, поточно се користи за индентификацијата на васкуларните тумори како ангиосаркомот и проценатa за васкуларна инвазија. Иако е најмногу концентриран на ендотелијалните клеточни врски тој, исто така, врши експресија на тромбоцитите, леукоцитите (моноцити, неутрофили и Т-клетки) како и на хематопоетски прогениторни клетки. CD31 може да ги пребои и макрофагите и на тој начин да доведе до заблуда во диференцијалната дијагноза со васкуларен Tu процес во текот на одредени патолошки состојби.

CD31 беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари на 1,5 месеци постоперативно. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна).

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на CD 31 според бројот на маркирани капилари изнесуваше консеквентно 26,66±12,55 со мин./мак. од 10/ 50 капилари vs. 17,50±5,12 со мин./мак. од 7/ 30 капилари.

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на маркирани капилари (CD 31) беше ≥ 25, а кај 25 % тој беше >30. Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на маркирани капилари (CD 31) беше ≥ 18, а кај 25% од нив тој беше >19

На 1,5 месец по интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на CD 31 во прилог на сигнификантно поголем број маркирани капилари кај пациентите од групата CAF+PRF за Z=2,506; p=0,0122.

↑Добиените имунохистохемиски резултати за CD31 се совпаѓаат со наодите на **Anton Sculean** et all. [146] и **Andrade Aldana C,** et all. [235] во чии мерења 1 месец постоперативно се забележало поинтензивно пребојување/експресија на CD31 рецепторите во субмукозата на PRF како и со наодите објавени во студиите на **Roman A,** et all. [236] **Wu L,** et all. [188], **Cetinikaya BO**, et all. [183]. Слични на овие резултати добиле и **Rodas MAR** et all. [3] кои во својот ревијален труд преку имунохистохемискиот маркер CD 31 индиректно докажале дека ангиогенезата настанува многу порано кај пациенти третирани со PRF што го објаснува и раното намалување на болката. Поинакви резултати од нашите вредности како зголемена неоваскуларизација на сврзното ткиво е пронајдено во двете групи со сигнификантно поголема експресија на CD 31 кај пациентите третирани со SCTG, 6 месеци постоперативно компарирано со PRF. **Anton Sculean** et all. [146], **Andrade Aldana C**, et all. [235], но тука повторно станува збор за временска дискрепанција на мерењата, која е директен причинител за оваа изразена сигнификантност кај SCTG испитаниците. Наоди со слична динамика и правец како овие, нотирале и авторите **Roman A**, et all. [236] **Wu L**, et all. [188] **Cetinikaya BO**, et all. [183].

Од добиените резултати од оваа меѓугрупна компарација помеѓу двете испитувани групи PRF и SCTG, се извлече следниов заклучок: кај пациентите во испитуваната PRF група присуството на CD31 кој се експресира преку број на маркирани капилари е многу поголема во однос на контролната група, што во превод би значело дека сите физиолошки аспекти кои овој маркер ги детектира како постоечки, а се резултат од биолошките својства на PRF, како на пр. стимулација на ендотелна пролиферација и адхезија во процесот на васкуларизација....итн., се многу поинтензивно присутни во испитуваната група во раниот постоперативен период, што е директна и круцијална причина за потенцирани регенеративни процеси во ткивото на таа група испитаници.

6.6.1.3 CD 34 – Cluster of Differentiation/Designation 34

Молекуларниот маркер на ендотелната пролиферација во текот на ангиогенезата (CD 34) е значаен за процена на степенот на васкуларизацијата и е силно изразен на површината на регенеративните ендотелните клетки [188]. Се наоѓа и на слободната површина и на тромбоцитите и на различни видови леукоцити. Во физиолошката ангиогенеза CD34 е медијатор на ендотелната меѓуклеточна адхезија, миграција и учествува во создавањето на ѕидовите на крвните садови олеснувајќи ја неоангиогенезата.[237] Покрај улогата како дијагностички маркер за васкуларна диференцијација, CD34 е круцијален за активната ангиогенеза, васкуларна морфогенеза и движењето на леукоцитите. Тој, исто така, е и клучен маркер за стем клетките и прогениторните клетки играјќи важна улога во клеточниот сообраќај.
CD34 беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари на 1,5 месеци постоперативно. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна).

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на CD 34 според бројот на маркирани капилари изнесуваше консеквентно 29,90±10,74 со мин./мак. од 10/ 45 капилари vs. 20,67±5,52 со мин./мак. од 8/ 33капилари.

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на маркирани капилари (CD 34) беше ≥ 30, а кај 25 % тој беше >40. Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на маркирани капилари (CD 34) беше ≥ 20, а кај 25% од нив тој беше >24.

На 1,5 месец по интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на CD 34 во прилог на сигнификантно поголем број маркирани капилари кај пациентите од групата CAF+PRF за Z=3,349; p=0,0008).

↑Позитивна корелација на нашите резултати во однос со овој параметар имаат добиено **Anton Sculean** et all. [146], **Andrade Aldana C**, et all. [235] во мерењата изведени 1 месец постоперативно со сигнификантна експресија на CD34 кај испитаниците во PRF+CAF групата. Овие наоди се во согласност со резултатите на **Roman A**, et all. [236] **Wu L**, et all. [188] **Cetinikaya BO**, et all. [183]. Слична ваква дистрибуција на резултати нотирале и **Rodas MAR** et all. [3] кои преку сигнификантно поголемата експресија на CD34 во

испитуваната PRF група посредно укажуваат на рана неоангиогенеза и ткивна матурација кај оваа група испитаници.
Вредностите пак добиени во истражувањето на **Anton Sculean** et all. [146], **Andrade Aldana C**, et all. [235] се спротивни од нашите, но таа зголемена неоваскуларизација на сврзното ткиво со сигнификантно поголема експресија на CD 34 кај пациентите третирани со SCTG се појавува кај нивните мерења во 6 -тиот месец постоперативно (повторно временска дискрепанција на мерењата, која е директен причинител за оваа изразена сигнификантност на SCTG). И повторно друга група автори укажуваат на зголемената експресија на CD34 во SCTG групата 6 месеци постоперативно. **Roman A**, et all. [236] **Wu L**, et all. [188] и **Cetinikaya BO**, et all. [183].

И кај овој имунохистохемиски параметар, повторно дојдовме до истиот заклучок дека кај пациентите третирани со автологниот тромбоцитен дериват PRF, присуството на новосоздадени крвни садови, во вид на пупки/ капилари кои ги експресираат овие маркери е многу поголем отколку кај контролната SCTG група. Ова повторно оди во прилог на регенеративните процеси воопшто, кои се централен концепт на мукогингивалната хирургија.

6.6.2. Параклинички хистоморфометриски параметри

Направена беше меѓугрупна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 2 селектирани параклинички хистоморфометриски параметри, и тоа:

- **Број на новосоздадени крвни садови** - параметарот беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари;

- **Должина на епителни пролиферации/екстензии (rete peg length)** - параметарот беше претставен во три категории, и тоа: а) зарамнети, б) лесно издолжени и в) нагласено издолжени.

6.6.2.1. Новосоздадени крвни садови

Параклиничкиот хистоморфометриски параметар за новосоздадените крвни садови беше анализиран според двете групи пациенти и тоа CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) и направена беше меѓугрупна компарација, при што беа добиени следниве резултати:

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на новосоздадени крвни садови изнесуваше консеквентно 27,10±12,37 со мин./мак. од 10/ 50 капилари vs. 21,13±5,63 со мин./мак. од 8/ 33 капилари.

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на новосоздадени капилари беше ≥ 20, а кај 25 % тој беше >35. Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на новосоздадени капилари беше ≥ 20, а кај 25% од нив тој беше >25.

На 1,5 месец по интервенцијата не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на новосоздадени капилари за Z=1,427; p=0,1537.

Во интергрупната/меѓугрупната компарација за параметарот на новосоздадени крвни садови (кој е во корелација со погореспоменатите имунохистохемиски параметри т.е. соодветствува со добиените резултати на VEGF,CD31 и CD34) се увиде **зголемување на бројот на младите крвни садови во корист на експерименталната/тест група PRF (27) во однос на SCTG вредноста на оваа хистоморфометриска анализа (21) со статистичка несигнификантност.**

↑**Anton Sculean** et all. [146] во своите истражувања дошле до сознание за пораст на бројот на новосоздадени крвни садови во двете групи (PRF и SCTG) што е во правопропорционална спрега со нашите добиени анализи. **Guiha** et all. [147] во својата студија дошол до усогласени ставови со нашите по однос на бројот на крвните садови, односно непостоење статистичка значајност помеѓу двете групи во мерењето извршено 1 месец постоперативно. Статистички значајна рана неоангигенеза во 1 месец постоперативно елаборира и **Rodas MAR** et all. [3] кај експерименталната PRF+CAF група во однос на контролната група. Вакви слични резултати демонстрира и **Andrade Aldana C,** et all.[235] и **Santamaria P**, et all.[23].

↓Спротивно на нашите наоди **Anton Sculean** et all. [146] извлекол заклучок дека бројот на крвните садови во субмукозата и средните делови на сврзното ткиво се зголемени кај пациенти со SCTG во однос на испитаниците од PRF групата, но и статистички значајна разлика во дистрибуцијата на младите крвни садови/капилари поинтензивно во површинските делови, во корист на SCTG во мерењата извршени 6 мес. постоперативно. Наодите на **Andrade Aldana C**, et all. [235] и **Santamaria P**, et all. [23] се совпаѓаат со горенаведените резултати.

6.6.2.2. Должина на епителна пролиферација

Rete peg - испакнатини на епителот (епителни пролиферации) кои навлегуваат подлабоко во сврзното ткиво (lamina propria) што доведува до здебелување на епителот-преку кој настанува и зголемување на GT, а по автоматизам и промена на биотип на гингива. Ова прикрепување е во вид на структурна интердигитација што го прави епителот поцврст и на поголема површина прикрепен за сврзното ткиво (кератинизирана гингива). Ваков вид епителна пролиферација најчесто настанува како резултат од воспаление (во нашиот случај постоперативно) и резултира со размножување на

епителните клетки, односно зголемување на квантумот на меко ткиво и создавање поголема количина прикрепена аттачирана гингива, а на тој начин го прави ткивото поотпорно на механички стимулуси и инфламации.
Како параклинички хистоморфометриски параметар беше анализирана и должината на епителната пролиферација (rete peg length). Параметарот беше претставен во три категории, и тоа: а) зарамнета, б) лесно издолжена и в) нагласено издолжена епителната пролиферација. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна).

Во CAF+PRF (испитувана) утврдено беше најмало присуство на 3 (10%) зарамнета епителна проливерација, следено со 9 (30%) на нагласено издолжена епителна пролиферација и најмногубројна присуство од 18 (60%) на лесно издолжена епителна пролиферација.
Во CAF+SCTG (контролна) група на пациенти имаше најмало присуство на 7 (23,33%) зарамнета епителна пролиферација, следено со 10 (33,33%) на лесно издолжена епителна пролиферација и на 13 (43,33%) нагласено издолжена епителна пролиферација.
Анализата не укажа на сигнификантна асоцијација на должината на присутна епителната пролиферација со групата на која и припаѓаат пациентите (CAF+PRF / CAF+SCTG).

↑Во мерењата на **Anton Sculean** et all. [146] 1 месец постоперативно, анализата на резултатите укажуваат на отсуство на статистичка сигнификантност помеѓу групите во однос на големината на епителните екстензии, со сличност во дебелината на епителот и нивната должина што е во согласност со нашите резултати. Слични вакви вредности кај кои нема значајна разлика помеѓу двете групи, а е во корелација со нашите мерења постои кај **Guiha et all**. [147] 2 месеци постоперативно. Во ревијалниот труд и мета анализата на **Rodas MAR** et all. [3] студиите кои содржеле хистоморфометриски анализи во однос на изгледот, дебелината и должината на епителните екстензии/пролиферации (rete peg lengths), во добиените вредности првиот месец постоперативно, не постоела значајна разлика меѓу двете групи што соодветствува со нашите добиени резултати. Слични вакви вредности добиле и **Andrade Aldana C**, et all. [235].

↓ Спротивно од нашите наоди имаат повторно истите автори, **Anton Sculean** et all. [146], **Andrade Aldana C**, et all. [235], но овојпат во 6-тиот месец постоперативно, каде е утврдено дека должината на епителните пролиферации е сигнификантно зголемена за ($p< 0,05$) кај рецесиите третирани со PRF. Слично како погоре, резултатите на Guiha et all. [147] не се совпаѓаат со нашите резултати бидејќи во нивните мерења 6 месеци постоперативно должината на епителните пролиферации е значајно поизразена- покажуваат значајно поголема длабочина во биоптичните ткива, кај пациентите третирани со PRF+CAF. Слични резултати експресираат и мерењата извршени во 6-тиот месец постоперативно, кај авторите **Rodas MAR** et all. [3] каде експерименталната (PRF) група, демонстрирала статистички повисоки вредности на овие хистоморфометриските параметри во однос на SCTG, што би значело зголемена механичка резистентност на реципиент местото со PRF графт.

Најповолната категорија на епителна пролиферација- силно нагласената, се појавила во анализираниот примерок при интергрупната компарација кај 13 пациенти од контролната SCTG група во однос на 9 од испитуваната PRF група. Резултатите од ова хистоморфометриско испитување ја потврдуваат веќе научно докажаната генетска предиспозиција на CTG да стимулира создавање поголеми количини кератинизирана гингива, како главен адут зошто овој автографт е всушност златен стандард во третманот на гингивалните рецесии. Можеби фактот што хистоморфометријата како најпрецизна параклиничка метода за докажување ткивни промени е причина што резултатите покажаа ваква сензитивна дистрибуција на овој параметар во корист на SCTG. Кај одредувањето KTW кој е во правопропорционална корелација со должината на епителните пролифераци, двете групи имаа слична динамика на растот на вредностите, но сепак кај KAW немаше промена во корист на SCTG, што би можело да се препише на недоволната прецизност на оваа клиничка аналитичка метода. Иако оваа промена е статистички несигнификантна, таа е сепак присутна и е повторен показател за наследната предетерминираност на CTG, кон зголемување на количината на прикрепена гингива.

6.7. Рецесија по Miller

Најфреквентно користена класификација на рецесиите е Miller-овата класификација 1985год. [20] за одредување на мекоткивните дефекти. Според оваа класификација постојат четири класи, во зависност од степенот на инволвираноста на гингивалното ткиво како и нивото на интерпроксималната коска [150].

- I класа: рецесијата на гингивата се протега до мукогингивалната граница и нема ресорпција на коската. Кај оваа класа на мекоткивен дефект можно е 100% успех во препокривање на коренеста површина;

- II класа: рецесијата на гингивата се протега преку мукогингивалната граница и нема ресорпција на коската. И кај оваа класа успехот е 100%;
- IIIкласа: рецесијата на гингивата се протега преку мукогингивалната граница со губење на пародонталниот атачмент во интерденталниот предел и малпозиција на забите. Успехот на препокривање на коренот е од 50 до 70%;
- IV ласа: рецесијата на гингивата се протега преку мукогингивалната граница со голема ресорпција на коската и губење на мекото ткиво во интерденталниот предел. Хируршката терапија е непредвидлива кај оваа класа и бара дополнителен ортодонтски третман.

Рецесијата по Miller во оваа докторска студија, беше класифицирана во 3 класи, и тоа: а) 0 класа (отсуство на рецесија), б) I класа и в) II класа. Направена беше поединечна анализа за двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) според рецесијата по MIller за 3 временски комбинации на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно.

1. **Рецесија по Miller (од нулта ↔ до 1 месец)** – утврдено беше дека во испитуваниот период од 1 месец при интрагрупната компарација за:

- **Класа Miller I**
  - во CAF+PRF (испитувана) од вкупно 25 испитаника во **класа I останале 19**, а во класа 0 (отсуство на рецесија) преминале 6 испитаници. Премин во класа II немаше кај ниеден од пациентите.
  - во CAF+SCTG (контролна) од вкупно 20 испитаника во **класа I останале 15**, а во класа 0 преминале 5 пациенти. Премин во класа II немаше кај ниеден од пациентите.

- **Класа Miller II**
  - во CAF+PRF (испитувана) од вкупно 5 пациенти во **класа II останале 0,** во класа I преминале 4 испитаници, а во класа 0 преминал 1 пациент (одлично подобрување на состојбата, нема пациенти во класа II)
  - во CAF+SCTG (контролна) група од вкупно 10 пациенти, во **класа II останале 3**, во класа I преминале 6, а во класа 0 преминал 1 испитаник.

Во периодот нулта ↔ 1 месец, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше поволно намалување на класите на рецесија по Miller. Задржување на класа II по Miller од нулта ↔ 1 месец беше регистрирано само во CAF+SCTG (контролна) група. **Интрагрупно во ниедна од двете групи не беше регистрирано влошување на ситуацијата односно преминување од пониска во повисока класа по Miller!**

Дополнително, во **меѓугрупната споредба во периодот нулта ↔ 1 месец немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на рецесија по Miller класа I и**

класа II и групата CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) на која и припаѓаат пациентите за X^2=0,010; df=1; p=0,9205.

2. Рецесија по Miller – (нулта ↔ 6 месеци) –утврдено беше дека во испитуваниот период од 6 месеци при итрагрупната компарација за:

- **Класа Miller I**

-во CAF+PRF (испитувана) од вкупно 25 пациенти во класа 1 останале 12, а во класа 0 преминале 13 пациенти. **Во класа 2 не е забележана ниту една миграција**.
-во CAF+SCTG (контролна) од вкупно 20 пациенти во класа 1 останале 11, а во класа 0 преминале 9 испитаника. **Неповолен трансфер во класа 2 не е забележан**.

- **Класа Miller II**

-во CAF+PRF (испитувана) од вкупно 5 испитаника во **класа 2 не останал ниту еден испитаник,** во класа 1 преминале 4, а во класа 0 преминал 1.
-во CAF+SCTG (контролна) од вкупно 10 пациенти во класа 2 **во истата не останал ниту еден**, премин кон класа 1 имале 8 пациенти, а во класа 0, 2 пациенти.

Сумарно, во ова мерено време од 0 до 6мес., за бројот на "оздравени пациенти" можеме да кажеме дека од PRF групата во класа 0 преминале вкупно 14 испитаници, а од SCTG вкупно 11 мигрирале кон класа 0 (нормален статус).

Во периодот нулта ↔ 6 месеци, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана)/ CAF+SCTG (контролна) имаше намалување на класите на рецесија по Miller. Задржување на класа II по Miller од нулта ↔ 6 месеци не беше утврдено во ниедна од двете групи. **Интрагрупно во ниедна од двете групи не беше регистрирано влошување на ситуацијата, односно преминување од пониска во повисока класа по Miller.**
При **меѓугрупната споредба во периодот нулта ↔ 6 месец немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на рецесија по Miller класа 0 и класа I и групата CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна)** на која и припаѓаат пациентите за X^2=0,617; df=1; p=0,4321

Транзицијата на Miller класите речиси никогаш не е опишана во публикуваната литература, и можеби сега се создава поволна клима за една нова перспектива во смисла на евентуален постоперативен клинички пристап во евалуација на терапевските ефекти, со кој би добиле многу попластичен и експлицитен поглед на реалните клинички придобивки од мукогингивалната хирургија без потреба од индиректно дефинирање на моменталната постоперативна клиничка слики преку други веќе опишани параметри во литературата како: CRC ,%RC, RectRed... итн.

Од сето горенаведено, сумираме дека апликативната научна вредност на добиените резултати од оваа студија, чие централно поле на интерес е евалуација на ефектот на втората генерација тромбоцитно-збогатен фибрин PRF, во третманот на Miller I и II гингивални рецесии, при компарацијата на два тераписки модалитети CAF+PRF v.s.

CAF+CTG, би го нашла своето место во промоцијата на употребата на овој автологен тромбоцитен концентрат, не само како алтернатива на досега општо-прифатениот златен стандард-CTG, туку напротив, како прв избор на третман при овој вид плитки меко-ткивни рецесии. Ова "амбициозно" решение би произлегло од мноштвото предности кои доминираат во однос на недостатоците, како автологност и отсуство на консеквентните секвели, економичност, лесната препарација, манипулација и апликација, не помалку важното, намалување на постоперативниот дискомфорт-коморбидитет (отсуство на второ операционо поле, време на интервенција, болка, оток крвавење) на пациентите [238,239]. Вредностите добиени од параклиничките анализи, се надеваме ќе го најдат своето место во збогатувањето на и така сиромашните хистолошки податоци за овој вид проблематика, и перспективно би биле стимулус, за понатамошни истражувања, во кои ќе бидат вградени и овие видови хистоморфометриски и имунохистохемиски иследувања. И, можеби најважната научна примена на овој труд ќе биде потврдувањето и дополнувањето на доказите за влијанието на PRF, како неспорен промотор на неоангиогенезата, иницијатор на брзата мекоткивна регенерација и репарација како и локален имуномодулатор во насока на сигнификантно намалување на постоперативната инфламацијата. За крај, се надеваме дека овој труд ќе биде мотив и инспирација на другите помлади колеги, да продолжат со истражувањата од оваа област, со цел доразјаснување одредени научни дилеми и контроверзи од областа, како и фокусирање во истражувања со долготрајни исходи (long term follow-up), стандардизирање на протоколите и студии во нови насоки и хоризонти - комбинирани терапии за различни индикациски полиња со цел максимално искористување на сите потенцијали што ги има PRF.

7. ЗАКЛУЧОК

Со употребата на втората генерација тромбоцитно-збогатен фибрин-PRF (A-PRF и I-PRF), како адјувант на широко прифатениот хируршки метод CAF во третманот на локализираните Miller I и II гингивални рецесии, се докажа тезата дека овој автологен биолошки адитив не само што е субституент на досега докажаниот "златен стандард" при третманот на овој вид гингивални дефекти - SCTG, туку е и еднакво добра алтернатива имајќи го предвид широкиот спектар од предности, кои недвосмислено укажуваат на влијанието на овој 3D матрикс како промотор на раната неоангиогенезата, иницијатор на брзата мекоткивна регенерација и репарација и акцелератор на севкупниот "wound healing", кој е централен концепт на мукогингивалната хирургија. Комерцијалниот сублимат од горекажаното, се и фактите дека современите автологни биолошки мембрани (PRF) се економични, достапни во оптимални количини за разлика од SCTG, од хируршки аспект лесно манипулативни и супериорни во елиминација на постоперативниот дискомфорт - непостоење донор место и последователен морбидитет.

8.СПИСОК НА КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА И ДРУГИ ИЗВОРИ

1. Takei H, Azzi R, Han T. Periodontal plastic and esthetic surgery. In: Caranzza F. A, editor. Clinical Periodontology. 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2009, pp. 1005-30.

2. CEJ, Glossary of Periodontology Terms, AAP, 2001.

3. Rodas MAR, Bruna LdP, Pazmino VFC, Vieira FFdSL et all. Platelet-Rich Fibrin in Coverage of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. European Journal of Dentistry. 2020; s-0040-1701907–ISSN 1305-7456. doi:10.1055/s-0040-1701907

4. Rees JS, Addy M. A cross-sectional study of dentine hypersensitivity. J Clin Periodontol 2002;29:997–1003.

5. Antezack, A.; Ohanessian, R.; Sadowski, C.; Faure-Brac, M.; Brincat, A.; Etchecopar-Etchart, D.; Monnet-Corti, V. Effectiveness of surgical root coverage on dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Periodontol. 2022, 49, 840– 851.

6. Goutoudi P, Koidis PT, Konstantinidis A. Gingival recession: A cross-sectional clinical investigation. Eur J Prosthodont Restor Dent 1997;5:57–61.

7. Harris RJ (1999) Human histologic evaluation of root coverage obtained with a connective tissue with partial thickness double pedicle graft. A case report. J Periodontal 70:813-821. doi:10.1902/jop.1999.70.7.813

8. Oliver RC, Brown LJ, Löe H. Periodontal diseases in the United States population. J Periodontol 1998;69:269–278.

9. Gorman WJ. Prevalence and etiology of gingival recession. J Periodontol. 1967; 38:316–22.

10. KhosyaB, Devaraj CG. Etiology and severity of differentgrades of gingival recession in adult population. Natl J Med Res. 2014; 4:189-92.

11. Uraz A, Sezgin Y,Yalim M, Taner I.L, Cetiner D., Comparative evaluation of platelet-rich fibrinmembrane and connective tissue graft in the treatment of multiple adjacent recession defects: A clinical study, Journal of Dental Sciences (2013);1-10, http://dx.doi.org/10.1016 /j.jds.2012.10.010

12. Sasi A, Abraham S. Comparative evaluation of coronally advanced flap with platelet rich fibrin versus sub-epithelial connective tissue graft in the treatment of gingival recession with quasi-experimental design. IP Int J Periodontol Implantol. 2025;10(2):68-74.

13. Cairo, F.; Nieri, M.; Cattabriga, M.; Cortellini, P.; De Paoli, S.; De Sanctis, M.; Fonzar, A.; Francetti, L.; Merli, M.; Rasperini, G.; et al. Root Coverage Esthetic Score After Treatment of Gingival Recession: An Interrater Agreement Multicenter Study. J. Periodontol. 2010, 81, 1752–1758

14. Gebistorf M, Mijuskovic M, Pandis N, Fudalej PS, Katsaros C. Gingival recession in orthodontic patients 10 to 15 years posttreatment: A retrospective cohort study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018 May;153(5):645-655. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.08.020. PMID: 29706212.

15. Huang LH, Neiva RE, Wang HL. Factors affecting the outcomes of coronally advanced flap root coverage procedure. J Periodontol. 2005 Oct;76(10):1729-34. doi: 10.1902/jop.2005.76.10.1729. PMID: 16253095

16. Garzon HS, Alfonso C, Vega FJ, Garcia A, Munoz A, Jaimes G, Isaza K, Rivera K. Treatment of Miller I Mandibular Gingival Recessions Using PRF vs. Connective Graft. International Journal of Dentistry.2021; Vol.2021:6616688. https.//doi.org/10.1155/2021/6616688

17. Vitkov L, Minnich B, Knopf J, Schauer C, Hanning M, (et all.) NETs Are Double-Edged Swords with the Potencial to Aggravate or Resolve Periodontal Inflammation. Cells. 2020;9(12):2614. http//doi.org/10.3390/cells9122614

18. Akhremenko Y. A., Cheremkina A. S., Tarasova L. A., UshnitskyI. D. Microbiocenosis in inflammatory processes of marginal gum among children. Wiadomosci lekarskie. 2015;68(4):493-5

19. Loe H. Modified gingival index J Periodontol 1963 Nov-Dec;38(6):Supl:610-6.

20. Miller PD Jr. Miller Classification of Gingival Recession Int Periodontics Restorative Dent 1985; 5(2): 8-13.P

21. Pini-Prato G, Cairo F, Nieri M, Rotundo R, Franceschi D. Esthetic evaluation of root coverage outcomes: a case series study. Int J Periodontics Restorative Dent. 2011 Nov-Dec;31(6):603-10. PMID: 22140662.

22. Cairo F, Nieri M, Cincinelli S, Mervelt J, Pagliaro U. The interproximal clinical attachment level to classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):661-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01732.x. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21507033.

23. Santamaria P, Paolantonio M, Romano L, Serroni M, Rexhepi I, Secondi L, Paolantonio G, Sinjari B, De Ninis P, Femminella B. Gingival phenotype changes after different periodontal plastic surgical techniques: a single-masked randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig. 2023 Jul;27(7):3423-3435. doi: 10.1007/s00784-023-04944-0. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930368.

24. Hwang D, Wang HL. Flap thicknessas a predictor of a root coverage: a systematic review. J Periodontol. 2006;77(10):1625-1634.doi:10.1902/jop.2006.060107

25. Maroso FB, Gaio EJ, Rösing CK, Fernandes MI (2015) Correlation between gingival thickness and gingival recession in humans. Acta Odontol Latinoam AOL 28(2):162–166. https://doi.org/10.1590/S1852-48342015000200011

26. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol 2018;45(Suppl 20) :S219–S229

27. Malpartida-Carrillo, V.; Tinedo-Lopez, P.L.; Guerrero, M.E.; Amaya-Pajares, S.P.; Özcan, M.; Rösing, C.K. Periodontal Phenotype: A Review of Historical and Current Classifications Evaluating Different Methods and Characteristics. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2021, *33*, 432–445.

28. Zweers J, Thomas RZ, Slot DE, Weisgold AS, Van der Weijden FGA (2014) Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: a systematic review. J Clin Periodontol 41(10):958–971. https://doi.org/10.1111/jcpe.12275

29. Chetana; Sidharthan, S.; Dharmarajan, G.; Iyer, S.; Poulose, M.; Guruprasad, M.; Chordia, D. Evaluation of Microneedling with and without Injectable-Platelet Rich Fibrin for Gingival Augmentation in Thin Gingival Phenotype-A Randomized Clinical Trial. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2024, *14*, 49–54.

30. Geisinger, M.L.; Kaur, M.; Abou Arraj, R.V.; Basma, H.; Geurs, N.C. Clinical Applications of Mucogingival Therapies Utilizing Adjunctive Autologous Blood Products. *Clin. Adv. Periodontics* 2022, *12*, 233–240.

31. Zuiderveld EG, Meijer HJA, den Hartog L, Vissink A, Raghoe-bar GM. Effect of connective tissue grafting on peri-implant tis-sue in single immediate implant sites: a RCT. J Clin Periodontol2018;45:253-264

32. Kan JY, Rungcharassaeng K, Morimoto T, Lozada J. Facial gingi-val tissue stability after connective tissue graft with single immedi-ate tooth replacement in the esthetic zone: consecutive case report.J Oral Maxillofac Surg 2009;67:40-48

33. Claffey N, Shanley D. Relationship of gingival thickness and bleeding to loss of probing attachment in shallow sites following non surgical periodontal therapy. J Clin Periodontol. 1986;13:654–57.

34. Manjunath RG, Rana A, Sarkar A. Gingival Biotype Assessment in a Healthy Periodontium: Transgingival Probing Method. J Clin Diagn Res. 2015 May;9(5):ZC66-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/13759.5956. Epub 2015 May 1. PMID: 26155566; PMCID: PMC4484158.

35. Anderegg CR, Metzler DG, Nicoll BK. Gingival thickness in guided tissue regeneration and associated recession at furcation defects. J Periodontol. 1995;66:197–402

36. Agudio G, Nieri M, Rotundo R, Franceschi D, Cortellini P, Pini Prato GP. Periodontal conditions of sites treated with gingival-augmentation surgery compared to untreated contralateral homologous sites: a 10- to 27-year long-term study. J Periodontol 2009;80(9):1399– 405

37. Sculean, A.; Gruber, R.; Bosshardt, D.D. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. J. Clin. Periodontol. 2014, 41, S6–S22.

38. Rosenthal, P. Re-covering the exposed necks of teeth by autoplasty. Dent. Cosm. 1912, 54, 377–378.

39. Giancarlo Agudio, Michele Nieri, Roberto Rotundo et al. Free Gingival Grafts to Increase keratinized Tissue: A Retrospective Long-Term evaluation (10 to 25 years) of Outcomes. Journal of Periodontology 2008 Apr.79:4, 587-594

40. Wennstrom JL (1996) Mucogingival therapy. Ann Periodontal 1:671-701. doi:10.1092/annals.1996.1.1.671

41. Trombelli L (1999) Periodontal regeneration in gingival recession defects. Periodontal 2000(19):138-150

42. Stefanini M, Zucchelli G, Marzadori M, de Sanctis M. Coronally Advanced Flap with Site-Specific Application of Connective Tissue Graft for the Treatment of Multiple Adjacent Gingival Recessions:

A 3-Year Follow-Up Case Series. Int J Periodontics Restorative Dent. 2018 Jan/Feb;38(1):25-33. doi: 10.11607/prd.3438. PMID: 29240201.

43. Cairo F. Periodontal plastic surgery of gingival recessions at single and multiple teeth. Periodontol 2000. 2017 Oct;75(1):296-316. doi: 10.1111/prd.12186. PMID: 28758301.

44. Huang LH, Neiva RE, Soehren SE, Giannobile WV, Wang HL. The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: A pilot human trial. J Periodontol 2005;76:1768-77

45. Jepsen K, Jepsen S, Zucchelli G, Stefanini M, de Sanctis M, Baldini N, Greven B, Heinz B, Wennström J, Cassel B, Vignoletti F, Sanz M. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: a multicenter randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2013 Jan;40(1):82-9. doi: 10.1111/jcpe.12019. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23050490.

46. Zucchelli G, Clauser C, De Sanctis M, Calandriello M. Mucogingival versus guided tissue regeneration procedures in the treatment of deep recession type defects. J Periodontol. 1998 Feb;69(2):138-45. doi: 10.1902/jop.1998.69.2.138. PMID: 9526912.

47. Roccuzzo M, Bunnino M, Needleman I, Sanz M (2002) Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recession: a systematic review. J Clin Periodontol 29(Suppl 3):178-194, discussion 195-6

48. Clauser C, Nieri M, Franceschi D, Pagliaro U, Pini-Prato G. Evidence-based mucogingival therapy. Part 2: Ordinary and individual patient data meta-analyses of surgical treatment of recession using complete root coverage as the outcome variable. J Periodontol. 2003 May;74(5):741-56. doi: 10.1902/jop.2003.74.5.741. PMID: 12816306.

49. Nieri M, Rotundo R, Franceschi D, Cairo F, Cortellini P, Pini Prato G. Factors affecting the outcome of the coronally advanced flap procedure: a Bayesian network analysis. J Periodontol. 2009 Mar;80(3):405-10. doi: 10.1902/jop.2009.080146. PMID: 19254124.

50. Saletta D, Baldi C, Nieri M, Ceppatelli P, Franceschi D, Rotundo R, Cairo F, Pini Prato GP. Root curvature: differences among dental morphotypes and modifications after mechanical instrumentation. J Periodontol. 2005 May;76(5):723-30. doi: 10.1902/jop.2005.76.5.723. PMID: 15898932.

51. Haghighati F, Mousavi M, Moslemi N, Kebria MM, Golestan B. A comparative study of two root-coverage techniques with regard to interdental papilla dimension as a prognostic factor. Int J Periodontics Restorative Dent. 2009 Apr;29(2):179-89. PMID: 19408480.

52. Baldi C, Pini-Prato G, Pagliaro U, Nieri M, Saletta D, Muzzi L, Cortellini P. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Is flap thickness a relevant predictor to achieve root coverage? A 19-case series. J Periodontol. 1999 Sep;70(9):1077-84. doi: 10.1902/jop.1999.70.9.1077. PMID: 10505811.

53. Kumar A, Bains V.K, Jhingran R, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with either plateled-rich fibrin or connective tissue graft: A comparative analysis. Contemp Clin Dent 2017;8:293-304.

54. Jain R, Kudva P, Kumar R. Periodontal microsurgery-magnifying facts; maximizing results. J Adv Med Dent Scie Res 2014;2:24-34

55. Panda S, Satpathy A, Chandra Das A, Kumar M, Mishra L, Gupta S, Srivastava G, Lukomska-Szymanska M, Taschieri S, Del Fabbro M. Additive Effect of Platelet Rich Fibrin with Coronally

Advanced Flap Procedure in Root Coverage of Miller's Class I and II Recession Defects-A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Materials (Basel). 2020 Sep 27;13(19):4314. doi: 10.3390/ma13194314. PMID: 32992613; PMCID: PMC7579296.

56. Allen AL. Use of the gingival unit transfer in soft tissue grafting : report of three cases. Int J Periodontics Restorative Dent 2004;24(2):165–175. PMID: 15119887.

57. Sriwil M, Fakher MAA, Hasan K, Kasem T, Shwaiki T, Wassouf G. Comparison of Free Gingival Graft and Gingival Unit Graft for Treatment of Gingival Recession: A Randomized Controlled Trial. Int J Periodontics Restorative Dent. 2020 May/Jun;40(3):e103-e110. doi: 10.11607/prd.4180. PMID: 32233187.

58. Woodyard J.G, Greenwell H, Hill M, Drisko C, Iasell J.M, Scheetz J. the clinical effect of acellular dermal matrix on gingival thickness and root coverage compared to coronally positioned flap alone. J Periodontol. 2004; 75(1):44-56

59. Del Pizzo M, Zucchelli G, Modica F, Villa R, Debernardi C. Coronally advanced flap with or without enamel matrix derivative for root coverage: A 2-year study. J Clin Periodontol 2005;32:1181-7.

60. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. J Periodontol. 2000 Sep;71(9):1506-14. doi: 10.1902/jop.2000.71.9.1506. PMID: 11022782.

61. Sofia A, Tibor K, Bruno B, Istvan G, Daniel E. 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. J Periodontol. 2009;80(2):244-52

62. Wessam I. ShehabEldin, et al. Clinical Assessment of Platelet Rich Fibrin Matrix in Treatment of Gingival Recession. ADJ-for Girls, Vol. 7, No. 3, July (2020) — PP. 435:440

63. Nabers JM. Free gingival grafts. Periodontics 1966;4(5):243–245. PMID: 5223124

64. Edel A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. J Periodontol 1974;1:185-96

65. Kloukos, D.; Eliades, T.; Sculean, A.; Katsaros, C. Indication and timing of soft tissue augmentation at maxillary and mandibular incisors in orthodontic patients. A systematic review. Eur. J. Orthod. 2014, 36, 442–449.

66. Cairo F, Pagliaro U, Nieri M. Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. J Clin Periodontol. 2008 Sep;35(8 Suppl):136-62. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01267.x. PMID: 18724847.

67. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C, et al. Coronally advanced flap with and without connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recessions: A comparative short- and long-term controlled randomized clinical trial. J Clin Periodontol 2014;41:396–403

68. Jung UW, Um YJ, Choi SH. Histologic observation of soft tissue acquired from maxillary tuberosity area for root coverage. J Periodontol. 2008;79(5)934-40

69. Jun-Boum Park Clinical Showcases JCDA November 2009, Vol. 75, No. 9.

70. Allen AL. Use of a supraperiosteal envelope in soft tissue grafting for root coverage. I. rationale and technique. Int. J Periodontics Restorative Dent. 1994 Jun.14(3):216-27.

71. Eren G & Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. Clin Oral Invest. 2014; 18(8), 1941–1948. doi:10.1007/s00784-013-1170-5

72. Menceva Z, et all. Mucograft: 3D colagen matrix for solving gingival recessions. Knowledge – International Journal Vol.30.4 March, (2019):871-876

73. Al-Maawi S, Herrera-Vizcaíno C, Orlowska A, Willershausen I, Sader R, Miron RJ, Choukroun J, Ghanaati S. Biologization of Collagen-Based Biomaterials Using Liquid-Platelet-Rich Fibrin: New Insights into Clinically Applicable Tissue Engineering. Materials (Basel). 2019 Dec 2;12(23):3993. doi: 10.3390/ma12233993. PMID: 31810182; PMCID: PMC6926831.

74. Менчева Ж. Хируршки методи на третирање на мекоткивни дефекти во оралната хирургија (Докторска дисертација), Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Стоматолошки факултет; Скопје. 2022 https://stomfak.ukim.edu.mk/wp-content/uploads/2022/01/DOKTORSKA-TEKST_12-.pdf

75. Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, Offenbacher S, Salkin L, Townsend C, Sheridan P, Genco R; Research, Science and Therapy Committee. Oral reconstructive and corrective considerations in periodontal therapy. J Periodontol. 2005 Sep;76(9):1588-600. doi: 10.1902/jop.2005.76.9.1588. PMID: 16171452.

76. Miller PD Jr. Root coverage using the free soft tissue autograft following citric acid application. III. A successful and predictable procedure in areas of deep-wide recession. Int J Periodontics Restorative Dent 1985;5(2):14–37. PMID: 3858263.

77. Miller PD. Root coverage with the free gingival graft. Factors associated with incomplete coverage. J Periodontol 1987;58(10): 674–681. DOI: 10.1902/jop.1987.58.10.674.

78. Zucchelli, G.; Stefanini, M.; Ganz, S.; Mazzotti, C.; Mounssif, I.; Marzadori, M. Coronally Advanced Flap with Different Designs in the Treatment of Gingival Recession: A Comparative Controlled Randomized Clinical Trial. Int. J. Periodontics Restor. Dent. 2016, 36, 319–327

79. Chambrone l, Chambrone D, Pustiglioni F.E, Chambrone L.A, Lima L.A. “ Can subepithelialconnective tissue graft be consideredthe gold standard procedure in treatment of Miller Class I and II recession-type defects?”Journal of Dentistry.2008; vol. 36, no. 9, pp. 659-671

80. Chambrone L, Sukekava F, Araujo MG, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. Rootcoverage procedures for the treatment of localized recession-type defects: a Cochrane systematic review. J Periodontol 2010;81(4):452–78.

81. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, et all. Use of platelet rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. Int J Periodontics Restorative Dent 2012;32(2):e41-e50

82. 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. J Periodontol 2011;82(12):1705-12.

83. Goldstein M, Boyan BD, Cochran DL, Schwartz Z (2001) human histology of new attachmentafter root coverage using subepithelial connective tissue graft. J Clin Periodontol 28:657-662

84. Bruno JF, Bowers GM (2000) Histology of a human biopsy section following the placement of subepithelial connective tissue graft. Int J Periodontics Restorative Dent 20:225-231

85. Jepsen, K.; Jepsen, S.; Zucchelli, G.; Stefanini, M.; De Sanctis, M.; Baldini, N.; Greven, B.; Heinz, J.; Wennström, B.; Cassel, F.; et al. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: A multicenter randomized clinical trial. J. Clin. Periodontol. 2013, 40, 82–89.

86. Jovičić B, Matijević S, Veličković S, Stevanović M, Mišić A, Stanojević S, Bubalo M. Effectiveness of Plasma-Rich Fibrin and De-Epithelialized Free Gingival Graft in the Treatment of Gingival Recessions. Medicina (Kaunas). 2023 Feb 23;59(3):447. doi: 10.3390/medicina59030447. PMID: 36984448; PMCID: PMC10052141.

87. Zuhr, O.; Bäumer, D.; Hürzeler, M. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: Critical elements in design and execution. J. Clin. Periodontol. 2014, 41, S123–S142.

88. Zucchelli et all. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstructions. J Periodontal. 2020, 91, 9-16. [CrossRef] [PubMed]

89. Douglas de Oliveira DW, Oliveira-Ferreira F, Flecha OD, Gonçalves PF. Is surgical root coverage effective for the treatment of cervical dentin hypersensitivity? A systematic review. J Periodontol. 2013;84(3):295–306.

90. Poonam P. Dholakia et all. Comparative Evaluation Of Coronally Advanced Flap And Platelet-Rich Fibrin Membrane With Or Without Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft In The Management Of Isolated Gingival Recession Defects: In-Vivo Study. European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 07, Issue11 , 2020

91. Rucha Sh, Triveni MG, Raison Th, Dhoom S. An update of the protocols and biologic actions of Platelet rich fibrin in Dentistry. European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry. 2017; 25:64-72. doi: 10.1922/EJPRD_01690Shah09

92. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et all. Platelet-rich fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:e56-e60

93. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, Schwarz F, Choukroun J, Sader R. Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? J Oral Implantol. 2018 Dec;44(6):471-492. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00179. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29870308.

94. Tadepalli A, Chekurthi S, Kavassery Balasubramanian S, Parthasarathy H, Ponnaiyan D. Comparative Evaluation of Clinical Efficacy of Leukocyte-Rich Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) with Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) in Management of Gingival Recession Defects - A Randomized Controlled Trial. Med Princ Pract , June(2022), ISSN: 1011-7571 (Print), eISSN: 1423-0151 (Online) https://www.karger.com/MPP DOI: 10.1159/000525560

95. Walsh TG, Metharom P, Berndt MC. The functional role of platelets in the regulation of angiogenesis. Platelets. 2015;26:199-211.

96. Polimeni G, Xiropadis A.V, Wikejso U.M. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. Periodontol 2000 2006;41:30-47.

97. Madi M, Elakel A.M. The clinical implication of platelet-rich fibrin on parodontal regeneration: A systematic review. Saudi Dental Journal. (2021) 33, 55-62. https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.12.002

98. Mijiritsky E, Assaf HD, Peleg O, Shacham M, Cerroni L, Mangani L. Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation-A Narrative Review. Biology (Basel). 2021 Apr 10;10(4):317. doi: 10.3390/biology10040317. PMID: 33920204; PMCID: PMC8070566.

99. Dohan DM, Rasmusson L, Albrektsson T (2009) Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocytes and platelet-rich-fibrin (L-PRF). Trends in Biotechnol 27:158-167

100. Whitman D.H, Berry R.L, Green D.M. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J. Oral Maxillofac.Surg. 1997, 55, 1294-1299.

101. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101:e45-e50, doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009

102. Anitua E. (1999) Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants 14:529-535

103. Dohan Ehrenfest DM, DelCorso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB, (2010) Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. J Periodontol 81:546-555

104. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101:e37-e44, doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008

105. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part III: leucocytes activation: a new feature for platelet concentrates? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101:e51-e55, doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010

106. Toffler M, Toscano N, Holtzlaw D, DelCorso M, Ehrenfest D (2009) Introducing Choukroun's platelet_rich fibrin to the reconstructive surgery milieu. J Implant Adv Clin Dent 6:21-32

107. Fernandes, G.V.O.; Santos, N.B.M.; Siqueira, R.A.C.; Wang, H.L.; Blanco-Carrion, J.; Fernandes, J.C.H. Autologous Platelet Concentrate of 2nd and 3rd generations efficacy in the surgical treatment of gingival recession: An overview of systematic reviews. J. Indian Soc. Periodontol. 2021, 25, 463–479. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_515_20.

108. Gupta S et all. Clinical evaluation and comparation of the efficiency of coronally advanced flap alone and in combination with platelet-rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. Contemp Clin Dent 2015;6:153-60

109. Del Corso M. Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Membranes in Periodontal Surgery: Understanding the Biomaterial or Believing in the Magic of Growth Factors?.J Periodontol. 2009; 80: 1694-7.

110. McGuire MK, Cochran DL. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flap and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. J Periodontol 2003;74:1126-1135

111. Matter J. Creeping attachment of free gingival grafts. A five-year follow-up study. J Periodontol 1980;51:681-5

112. Fujioka-Kobayashi M, Miron R.J, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin with the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. J. Periodontol. 2017, 88, 112-121.

113. Bozkurt Dogan S, Ongoz Dede F, Balli U, Atalay E.N, Durmuslar M.C. Concentrated growth factors in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: A split-mouth randomized clinical trial. J. Clin. Periodontol. 2015, 42, 868-875.

114. Tsujino T, Masuki H, Nakamura M, Isobe K, Kawabata H, Aizawa H, Watanabe T, Kitamura Y, Okudera H, Okuda K, Nakata K, Kawase T. Striking Differences in Platelet Distribution between Advanced-Platelet-Rich Fibrin and Concentrated Growth Factors: Effects of Silica-Containing Plastic Tubes. J Funct Biomater. 2019 Sep 17;10(3):43. doi: 10.3390/jfb10030043. PMID: 31533279; PMCID: PMC6787607.

115. Masuki H, Isobe K, Kawabata H, Tsujino T, Yamaguchi S, Watanabe T, Sato A, Aizawa H, Mourão CF, Kawase T. Acute cytotoxic effects of silica microparticles used for coating of plastic blood-collection tubes on human periosteal cells. Odontology. 2020 Oct;108(4):545-552. doi: 10.1007/s10266-020-00486-z. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31997225; PMCID: PMC7438384.

116. Miron RJ, Moraschini V, Del Fabbro M, Piattelli A, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Saulacic N, Schaller B, Kawase T, Cosgarea R, Jepsen S, Tuttle D, Bishara M, Canullo L, Eliezer M, Stavropoulos A, Shirakata Y, Stähli A, Gruber R, Lucaciu O, Aroca S, Deppe H, Wang HL, Sculean A. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2020 Aug;24(8):2543-2557. doi: 10.1007/s00784-020-03400-7. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591868.

117. Takahashi A, Tsujino T, Yamaguchi S, Isobe K, Watanabe T, Kitamura Y, Okuda K, Nakata K, Kawase T. Distribution of platelets, transforming growth factor-β1, platelet-derived growth factor-BB, vascular endothelial growth factor and matrix metalloprotease-9 in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factor matrices. J Investig Clin Dent. 2019 Nov;10(4):e12458. doi: 10.1111/jicd.12458. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31461225.

118. Miron RJ, Chai J, Zheng S, Feng M, Sculean A, Zhang Y (2019) A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introducing to horizontal centrifugation. J Biomed Mater Res A 107:2257-2271. https://doi.org/10.1002/jbm.a.36734

119. Pinto N, Quirynen M. Letter to the editor: RE: Optimized platelet-rich fibrin with the low speed concept:Growth factor release, biocompatibility, and cellular response. J. Periodontol. 2019, 90, 119-121.

120. Tsai C. H, Shen S.Y, Zhao J.H, Chang Y.C. Platelet-rich fibrin modulates cell prolierationof human periodontally related cells in vitro. J. Dent. Sci. 2009, 4, 130-135.

121. Dohan E, de Peppo G.M, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achive for all surgical plkatelet concentrates technologies. Growth Factors 2009, 27, 63-69. [CrossRef]

122. Bennardo F, Bennardo L, Del Duca E, Patruno C, Fortunato L, Giudice A, Nisticò SP. Autologous platelet-rich fibrin injections in the management of facial cutaneous sinus tracts secondary to medication-related osteonecrosis of the jaw. Dermatol Ther. 2020 May;33(3):e13334. doi: 10.1111/dth.13334. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32219975.

123. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. Clin Oral Investig. 2016 Dec;20(9):2353-2360. doi: 10.1007/s00784-016-1719-1. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26809431.

124. M Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), plateletrich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. Curr Pharm Biotechnol 2012;13:1131-7.

125. Kubesch A, Barbeck M, Al-Maawi S, Orlowska A, Booms PF, Sader RA, et al. A low-speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: an experimental study in vivo. Platelets. 2019;30:329-40

126. El Bagdadi K, Kubesch A, Yu X, Al-Maawi S, Orlowska A, Dias A, et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). Eur J Trauma Emerg Surg. 2017:45:467-479.

127. Esfahrood ZR, Ardakani MT, Shokri M, Shokri M. Effects of leukocyte–platelet-rich fibrin and advanced platelet-rich fibrin on the viability and migration of human gingival fibroblasts. J Indian Soc Periodontol. 2020;24:15.

128. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. J Oral Implantol. 2014;40:679-89.

129. Mourao C, Valiense H, Melo E, Mourao N, Maia m. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polimerazation with bone graft: technical note. Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes 2015;42:421-23

130. Fujioka-Kobayashi M, Miron R.J, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghaanati S, Choukroun J. Injectable platelet-rich fibrin (i-PRF): Opportunites in regenerative dentistry? Clin. Oral Investig. 2017, 21, 2619-2627. [CrossRef] [PubMed]

131. Sohn D.S, Huang B, Kim J, Park W.E, Park C.C.Utilization of autologous concentrated growth factors(CGF) enriched bone graft matrix (sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. J Implant Advanced Clin Dent 2015;7:11-8

132. Choukroun, J.; Ghanaati, S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: The first introduction to the low speed centrifugation concept. Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 2018, 44, 87–95.

133. Dohan Ehrenfest DM, Piattelli A, Sammartino G, Wang HL. New Biomaterials and Regenerative Medicine Strategies in Periodontology, Oral Surgery, Esthetic and Implant Dentistry 2016. Biomed Res Int. 2017;2017:8209507. doi: 10.1155/2017/8209507. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28210625; PMCID: PMC5292173.

134. Al-Maawi S, Orlowska A, Sader R, James Kirkpatrick C, Ghanaati S. In vivo cellular reactions to different biomaterials-Physiological and pathological aspects and their consequences. Semin Immunol. 2017 Feb;29:49-61. doi: 10.1016/j.smim.2017.06.001. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28647227.

135. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D (2009) Clinical evaluation of a modifed coronally advanced fap alone or in combination with a platelet-rich fbrin membrane for the treatment

of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. J Periodontol 80(2):244–252. https://doi.org/10.1902/jop.2009.080253

136. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry:a systematic review. Clin Oral Invest. 2017; 21:1913–1927. DOI10.1007/s00784-017-2133-z

137. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. Biomed Res Int. 2014;2014:209548. doi: 10.1155/2014/209548. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24563860; PMCID: PMC3915853.

138. Uzun B.C, Ercan E, Tunah M. Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for management of multiple gingival recessions. Clin. Oral Investig. 2018, 22, 1345-1354.

139. Eren G, and Atilla G. Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Bilateral Gingival Recessions. Clinical Advances in Periodontics. 2011; Vol. 2, No. 3. doi: 10.1902/cap.2012.110074

140. Kang Y.H, Yeon S.H, Park J.Y, Chung J.H, Choung Y.H, Choung H.W, Kim E.S, Choung P.H. (2011) Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. Tissue Eng A 17:349-359. doi:10.1089/ten.TEA.2010.0327

141. Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. Platelets 2017, 28, 774-778. [CrossRef] [PubMed]

142. Castro A.B, Herrero E.r, Slomka V, Pinto N, Teughels V, Quirynen M. Antimicrobial capacity of Leukocyte-and Platelet-rich Fibrin against periodontal pathogens. Sci. Rep. 2019, 9, 81-88.

143. Erren G et all. Cytokine(interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions. J Periodontal Res 2016;51(4):481-488

144. Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. Matrix Biol 2015;44-46:113-121

145. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Acil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. Clin Oral Implants Res 2010;21:543-549

146. Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G. Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. Clin Oral Investig. 2016 Nov;20(8):2045-2053. doi: 10.1007/s00784-015-1697-8. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26696115.

147. Guiha R, el Khodeiry S, Mota L, Caffese R (2001) Histological evaluation of healing and revascularization of the subepithelial connective tissue graft. J Periodontol 72:470-478. doi:10.1902/jop.2001.72.4.470

148. Öncü E (2017) The use of platelet-rich fbrin versus subepithelial connective tissue graft in treatment of multiple gingival recessions: a randomized clinical trial. Int J Periodontics Restorative Dent 37(2):264–271. https://doi.org/10.11607/prd.2741

149. Mancini L, Tarallo F, Quinzi V, Fratini A, Mummolo S, Marchetti E. Platelet-Rich Fibrin in Single and Multiple Coronally Advanced Flap for Type 1 Recession: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2021 Feb 5;57(2):144. doi: 10.3390/medicina57020144. PMID: 33562581; PMCID: PMC7915928.

150. Al Jasser R, AlKudamani H and Andreana S. Platelet-Rich Fibrin as a New Approach in Treating Gingival Recession: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Dentistry, Oral Disorders&Therapy. 2017; Ther 5(2): 1-12

151. Moraschini V, Barboza Edos S. (2016) Use of platelet-rich fibrin in the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. J. Periodontol. 87:281-290. doi:10.1902/jop.2015.150420

152. Shivakumar M.A, Gopal S.V, Govindaraju P, Ramayya S, Bennadi D, Mruthyuenjaya R.K. Evaluation of Treatment for isolated Bilateral Miller's Class I or II Gingival Recession with Platelet-Rich Fibrin Membrane- A Comparative Study. J Young Pharm, 2016; 8(3):1-10

153. Tunali M, Ozdemir H, Arabaci T, Pikdoken M,L. Clinical evaluation of Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment Of Multiple Adjacent Gingival Recession Defects: A 12 Month Study. Int J Periodontics Restorative Dent 2015; 35:105-114. doi: 10.11607/prd.1826

154. Collins JR, Cruz A, Concepción E, López C, Hou W, Romanos GE. Connective Tissue Graft vs Platelet-rich Fibrin in the Treatment of Gingival Recessions: A Randomized Split-mouth Case Series. J Contemp Dent Pract. 2021 Apr 1;22(4):327-334. PMID: 34266998.

155. Mufti S, Dadawala SM, Patel P, Shah M, Dave DH. Comparative Evaluation of Platelet-Rich Fibrin with Connective Tissue Grafts in the Treatment of Miller's Class I Gingival Recessions. Contemp Clin Dent. 2017 Oct-Dec;8(4):531-537. doi: 10.4103/ccd.ccd_325_17. PMID: 29326502; PMCID: PMC5754972.

156. Culhaoglu R, Taner L, Guler B. Evaluation of the effect of dose-dependent platelet-rich fibrin membrane on treatment of gingival recession: a randomized, controlled clinical trial. J Appl Oral Sci. 2018 May 14;26:e20170278. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0278. PMID: 29768524; PMCID: PMC5958936.

157. Macedo lunes C, T, Moraes M, L, Rocha, S, M, T, Passos G, P, et all. "Root coverage with platelet-rich fibrin or connective tissue graft: a split-mouth randomized trial" Braz. Oral Res. 2023:37:e084 https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0084.

158. Amine K, El Amrani Y, Chemlali S, Kissa J. Alternatives to connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions: A systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2018 Feb;119(1):25-32. doi: 10.1016/j.jormas.2017.09.005. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28893718.

159. Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2020 Jan;47(1):72-80. doi: 10.1111/jcpe.13193. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31518440.

160. 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. J Periodontol. 2015 Nov;86(11):1221-30. doi: 10.1902/jop.2015.150015. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26177630.

161. de Sanctis M, Zucchelli G. Coronally advanced flap: a modified surgical approach for isolated recession-type defects: three-year results. J Clin Periodontol. 2007 Mar;34(3):262-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.01039.x. PMID: 17309597.

162. Imane EL OUADNASSI., et al. "The Modified Coronally Advanced Flap for the Treatment of Multiple Gingival Recessions Defects". Acta Scientific Dental Sciences 9.3 (2025): 11-17.

163. Agrawal P, Katti N, Mohanty D, et al. Treatment of Localized Gingival Recession Using Gingival Unit Grafts: An 18-month Follow-up Study. J Contemp Dent Pract 2022;23(1):49–55.

164. Pini Prato G, Pagliaro U, Baldi C, Nieri M, Saletta D, Cairo F, Cortellini P. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Flap with tension versus flap without tension: a randomized controlled clinical study. J Periodontol. 2000 Feb;71(2):188-201. doi: 10.1902/jop.2000.71.2.188. PMID: 10711609.

165. de Sanctis M, Clementini M. Flap approaches in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. J Clin Periodontol. 2014 Apr;41 Suppl 15:S108-22. doi: 10.1111/jcpe.12189. PMID: 24640996.

166. Pifl, M.; Bertl, K.; Hirtler, L.; Rendl, B.; Nürnberger, S.; Ulm, C. Histomorphometric analysis of the palatal soft tissue as donor region for retrieval of connective tissue grafts. In Proceedings of the Österreichische Zahnärzte Kongress, Rust, Austria, 25–27 September 2014.

167. Zucchelli G, Mele, M, Stefanini M, et al. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: A comparative randomized-controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2010; 37:728–738.

168. Femminell B et all. (2016) Clinical comparasion 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. 87:103-113. doi:10.1902/jop.2015.150198

169. Gassling V.L, Acil Y, Springer I.N, Hubert N, Wiltfang J. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108:48-55.

170. Langer B, Langer L,.Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. J Periodontol. 1985;56(12):715-720. doi:10.1902/jop.1985.56.12.715

171. Bouchard P, Malet J, Borghetti A. Decision-making in aesthetics: Root coverage revisited. Periodontol. 2000. 2001, 27, 97-120. [CrossRef] [PubMed]

172. Pini-Prato et all. Coronally advanced flap: The post-surgical position of gingival margin is an important factor for achieving complete root coverage. J. Periodontol. 2005, 76, 713-722. [CrossRef]

173. Choukroun, J.; Diss, A.; Simonpieri, A.; Girard, M.O.; Schoeffler, C.; Dohan, S.L.; Dohan, A.; Mouhyi, A.; Dohan, D.M. Plateletrich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol. 2006, 101, 299–303.

174. Mörmann W, Ciancio SG. Blood supply of human gingiva following periodontal surgery. A fluorescein angiographic study. J Periodontol. 1977 Nov;48(11):681-92. doi: 10.1902/jop.1977.48.11.681. PMID: 269943.

175. Kimble KM, Eber RM, Soehren S, Shyr Y, Wang HL. Treatment of gingival recession using a collagen membrane with or without the use of demineralized freeze-dried bone allograft for space maintenance. J Periodontol 2004;75(2):210–20.

176. Cortellini P, Pini Prato G. Coronally advanced flap and combination therapy for root coverage. Clinical strategies based on scientific evidence and clinical experience. Periodontol 2000. 2012 Jun;59(1):158-84. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00434.x. PMID: 22507065.

177. Cheng YF, Chen JW, Lin SJ, Lu HK. Is coronally positioned flap procedure adjunct with enamel matrix derivative or root conditioning a relevant predictor for achieving root coverage? A systemic review. J Periodontal Res 2007;42:474-85.

178. Zucchelli G, Mele M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Coronally advanced flap with and without vertical releasing incisions for the treatment of multiple gingival recessions: A comparative controlled randomized clinical trial. J Periodontol 2009; 80:1083–1094

179. Vandana KL, Savitha B. Thickness of gingiva in association with age, gender and dental arch location. J Clin Periodontol. 2005 Jul;32(7):828-30. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00757.x. PMID: 15966893.

180. Kan JY, Morimoto T, Rungcharassaeng K, Roe P, Smith DH. Gingival biotype assessment in the aesthetic zone: Visual versus direct measurement. Int J Periodontics Restorative Dent. 2010;30:237-43.

181. Terakura T. Non-invasive measurement of the thickness of oral soft tissues. J Jpn Prosthodont Soc. 1986;30(6):1402-11.

182. Nobuto T, Imai H, Yamaoka A (1988) Ultrastructural changes of subepithelial capillaries following graft epithelialization. J Periodontol 59:570-576. doi:10.1902/jop.1988.59.9.570

183. Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Sakallioglu EE, Acikgoz G (2007) The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. J Periodontol 78:1129-1135. doi:10.1902/jop.2007.060397

184. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev. 1992 Feb;13(1):18-32. doi: 10.1210/edrv-13-1-18. PMID: 1372863.

185. Kasprzak A, Surdacka A, Tomezak M, Przybyszewska W, Seraszek-Jaros A, Malkowska-Lanzafame A, Siodla E, Kaczmarek E (2012) expression of angiogenesis-stimulating factors (VEGF, CD31, CD105) and angiogenetic index in gingivae of patients with chronic periodontitis. Folia Histochem Cytobiol / Polish Acad Sci Polish Histochem Cytochem Soc 50:554-564. doi:10.5603/20324

186. Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman PJ. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). Curr Opin Hematol. 2016 May;23(3):253-9. doi: 10.1097/MOH.0000000000000239. PMID: 27055047; PMCID: PMC4986701.

187. Newman PJ, Newman DK. Signal transduction pathways mediated by PECAM-1: new roles for an old molecule in platelet and vascular cell biology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Jun 1;23(6):953-64. doi: 10.1161/01.ATV.0000071347.69358.D9. Epub 2003 Apr 10. PMID: 12689916.

188. Wu L, Zhao T, Yu D, Chen Q, Han W, Yu W, Sun W. Dynamic Change of CD34 Level during the Survival Process of Narrow Pedicle Flap. PLoS One. 2015 Nov 11;10(11):e0142417. doi: 10.1371/journal.pone.0142417. PMID: 26561392; PMCID: PMC4641664.

189. Siemerink MJ, Klaassen I, Vogels IM, Griffioen AW, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. CD34 marks angiogenic tip cells in human vascular endothelial cell cultures. Angiogenesis. 2012 Mar;15(1):151-63. doi: 10.1007/s10456-011-9251-z. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22249946; PMCID: PMC3274677.

190. Nielsen JS, McNagny KM. CD34 is a key regulator of hematopoietic stem cell trafficking to bone marrow and mast cell progenitor trafficking in the periphery. Microcirculation. 2009 Aug;16(6):487-96. doi: 10.1080/10739680902941737. PMID: 19479621.

191. Yasmin Sery,A Marwa Hegab,A Khaled Keraa,B Ahmed El Barbary,A Mona DarhousA. Platelet-Rich Fibrin Versus Connective Tissue Graft Using Vestibular Incision Subperiosteal Tunnel Access (VISTA) Technique in Multiple Gingival Recessions: Randomized Controlled Trial. Perio J – Original Article. 2022, 6(1):12-25 https://doi.org/10.26810/perioj.2022.a2

192. Raetzke PB. Covering localized areas of root exposure employing the "envelop" technique. J Periodontol. 1985 Jul;56(7):397-402

193. Li R, Liu Y, Xu T, Zhao H, Hou J, Wu Y, Zhang D (2019) The additional effect of autologous platelet concentrates to coronally advanced flap in the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2019:2587245-2587214, https://doi.org/10.1155/2019/2587245

194. Kassab MM, Cohen RE. The etiology and prevalence of gingival recession. J Am Dent Assoc. 2003 Feb;134(2):220-5. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0137. PMID: 12636127.

195. Yadav VS, Gumber B, Makker K, Gupta V, Tewari N, Khanduja P, et al. Global prevalence of gingival recession: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2023;29(8):2993–3002

196. Tuli, P., Kolte, A., Kolte, R. A., & Lathiya, V. (2024). Effectiveness of vestibular incision subperiosteal tunnel access technique in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: A systematic review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *28*(4), 407–416. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_66_24

197. Silva CO, de Lima AF, Sallum AW, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage in smokers and non-smokers: stability of outcomes between 6 months and 2 years. J Periodontol. 2007 Sep;78(9):1702-7. doi: 10.1902/jop.2007.070068. PMID: 17760539.

198. Michael Newman Henry Takei Perry Klokkevold Fermin Carranza Carranza's Clinical periodontology 12th edition Hardcover ISBN: 9780323188241 eBook ISBN: 9780323228022 eBook ISBN: 9780323227995 Imprint: Saunders Published Date: 30th June 2014 Page Count: 904

199. Zucchelli, G.; Mazzotti, C.; Tirone, F.; Mele, M.; Bellone, P.; Mounssif, I. The connective tissue graft wall technique and enamel matrix derivative to improve root coverage and clinical attachment levels in Miller Class IV gingival recession. Int. J. Periodontics Restor. Dent. 2014, 34, 601–609

200. Borghetti A, Gardella JP (1990) Thick gingival autograft for the coverage of gingival recession: a clinical evaluation. Int J Periodontics Restorative Dent 10:216-229

201. Goldman HM, Cohen DW. Periodontal Therapy, ed 5. St Louis: Mosby, 1973.

202. Lang NP, Löe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. J Periodontol 1972;43:623–627

203. Kim BS, Kim YK, Yun PY, et all. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;107(3):e24-e28

204. Pini-Prato G, Franceschi D, Rotundo R, Cairo F, Cortellini P, Nieri M. Long-term 8-year outcomes of coronally advanced flap for root coverage. J Periodontol 2012; 83:590–594.

205. Januario AL, Barriviera M, Duarte WR. Soft tissue cone-beam computed tomography: a novel method for the measurement of gingival tissue and the dimensions of the dentogingival unit. J Esthet Restor Dent. 2008;20:366-74

206. Harris R.J. The connective tissue with partial thickness double pedicle graft: The results of 100 consecutively-treated defects. J Periodontol 1994;65:448-61

207. Fickl, S.; Fischer, K.R.; Jockel-Schneider, Y.; Stappert, C.F.; Schlagenhauf, U.; Kebschull, M. Early wound healing and patient morbidity after single-incision vs. trap-door graft harvesting from the palate—A clinical study. Clin. Oral Investig. 2014, 18, 2213–2219.

208. Thamaraiselvan M, Elavarasu S, Thangakumaran S, Gadagi JS, Arthie T (2015) Comparative clinical evaluation of coronally advanced fap with or without platelet rich fbrin membrane in the treatment of isolated gingival recession. J Indian Soc Periodontol 19(1):66–71. https://doi.org/10.4103/0972-124X.145790

209. Kuka S, Ipci SD, Cakar G, Yılmaz S (2018) Clinical evaluation of coronally advanced fap with or without platelet-rich fbrin for the treatment of multiple gingival recessions. Clin Oral Investig 22(3):1551–1558. https://doi.org/10.1007/s00784-017-2225-9

210. Migliorati M, Amorfini L, Signori A, Biavati AS, Benedicenti S.Clinical and aesthetic outcome with post-extractive implants withor without soft tissue augmentation: a 2-year randomized clinicaltrial. Clin Implant Dent Relat Res 2015;17:983-995

211. Muller HP, Eger T. Gingival phenotypes in young male adults. J Clin Periodontol. 1997;24:65-71.

212. Muller HP, Heinecke A, Schaller N, Eger T. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. J Clin Periodontol. 2000;27:621-26.

213. Kois JC. Predictable single-tooth peri-implant aesthetics: Five diagnostic keys. Compend Contin Educ Dent. 2004;25:895-96.

214. Kao RT, Fagan MC, Conte GJ. Thick vs. thin gingival biotypes: A key determinant in treatment planning for dental implants. J Calif Dent Assoc. 2008;36:193-98.

215. Ochsenbein C, Ross S. A re-evaluation of osseous surgery. Dent Clin North Am. 1969;13(1):87–102.

216. Seibert JL, Lindhe J. Aesthetics and periodontal therapy. In: Lindhe J, ed. Textbook of Clinical Periodontology. 2nd ed. Copenhangen, Denmark: Munksgaard 1989:477-514.

217. Ozsagir, Z.B.; Saglam, E.; Sen Yilmaz, B.; Choukroun, J.; Tunali, M. Injectable Platelet-Rich Fibrin and Microneedling for Gingival Augmentation in Thin Periodontal Phenotype: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Periodontol.* 2020, *47*, 489–499. [Google Scholar] [CrossRef]

218. Barootchi S, Tavelli L, Di Gianflippo R et al (2022) Soft tissue phenotype modifcation predicts gingival margin long-term (10- year) stability: longitudinal analysis of six randomized clinical trials. J Clin Periodontol 49(7):672–683. https://doi.org/10.1111/ jcpe.13641

219. Müller HP, Eger T (2002) Masticatory mucosa and periodontal phenotype: a review. Int J Periodontics Restorative Dent 22(2):172–183

220. Chambrone L, Tatakis DN (2016) Long-term outcomes of untreated buccal gingival recessions: a systematic review and meta-Analysis. J Periodontol 87(7):796–808. https://doi.org/10. 1902/jop.2016.150625

221. Kao, R.T.; Curtis, D.A.; Kim, D.M.; Lin, G.H.; Wang, C.W.; Cobb, C.M.; Hsu, Y.T.; Kan, J.; Velasquez, D.; Avila-Ortiz, G.; et al. American Academy of Periodontology Best Evidence Consensus

Statement on Modifying Periodontal Phenotype in Preparation for Orthodontic and Restorative Treatment. *J. Periodontol.* 2020, *91*, 289–298.

222. Balice G, Paolantonio M, Serroni M, De Ninis P, Rexhepi I, Frisone A, Di Gregorio S, Romano L, Sinjari B, Murmura G, Femminella B. Treatment of Multiple RT1 Gingival Recessions Using a Coronally Advanced Flap Associated with L-PRF or Subgingival Connective Tissue Graft from Maxillary Tuberosity: A Randomized, Controlled Clinical Trial. Dent J (Basel). 2024 Mar 28;12(4):86. doi: 10.3390/dj12040086. PMID: 38667998; PMCID: PMC11049079.

223. Akcan SK, Ünsal B. Gingival recession treatment with concentrated growth factor membrane: a comparative clinical trial. J Appl Oral Sci. 2020 Mar 27;28:e20190236. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0236. PMID: 32236353; PMCID: PMC7105285.

224. Idris MI, Burhan AS, Hajeer MY, Sultan K, Nawaya FR. Efficacy of the injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in gingival phenotype modification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Oral Health. 2024 Nov 1;24(1):1331. doi: 10.1186/s12903-024-05109-5. PMID: 39487452; PMCID: PMC11529032.

225. Manasa, B.; Baiju, K.V.; Ambili, R. Efficacy of Injectable Platelet-Rich Fibrin (i-PRF) for Gingival Phenotype Modification: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin. Oral Investig.* 2023, *27*, 3275–3283. [Google Scholar] [CrossRef]

226. Pazmiño, V. F. C., Rodas, M. A. R., Cáceres, C. D. B., Duarte, G. G. R., Azuaga, M. V. C., Paula, B. L. de, Caliente, E. A., Soares, S., & Silveira, E. M. V. (2017). Clinical Comparison of the Subepithelial Connective Tissue versus Platelet-Rich Fibrin for the Multiple Gingival Recession Coverage on Anterior Teeth Using the Tunneling Technique. *Case Reports in Dentistry*, *2017*, 1–6. https://doi.org/10.1155/2017/4949710

227. Şen, D. Ö., & Öncü, E. (2022). Splith mouth randomized control trial comparison of T-PRF and subepithelial connective tissue graft in the treatment of maxillar multiple gingival recessions. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, *35*(3), 449–456. https://doi.org/10.1111/jerd.12986

228. Kamal, A., Moustafa, A. A. M., & Khalil, A. A. (2021). Treatment of Gingival Recession Class II Defect using Buccal Fat Pad versus Platelet Rich Fibrin using Vestibular Incision Subperiosteal Tunnel Access Technique. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *9*(D), 126–132. https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6536

229. Hehn J, Schwenk T, Striegel M, Schlee M. The effect of PRF (platelet-rich fibrin) inserted with a split-flap technique on soft tissue thickening and initial marginal bone loss around implants: results of a randomized, controlled clinical trial. Int J Implant Dent. 2016 Dec;2(1):13. doi: 10.1186/s40729-016-0044-4. Epub 2016 May 4. PMID: 27747705; PMCID: PMC5005568.

230. Mithradas N, Sudhakar U, Arunachalam LT, Suresh S, Raja M. A novel soft tissue cone-beam computed tomography study in the evaluation of gingival thickness associated with subepithelial connective tissue graft versus acellular dermal matrix in the management of gingival recession: A clinical study. J Indian Soc Periodontol. 2020 Sep-Oct;24(5):421-427. doi: 10.4103/jisp.jisp_508_19. Epub 2020 Sep 1. PMID: 33144769; PMCID: PMC7592622.

231. Mallappa J, Patil L, Mani AD, Gowda TM. Novel biomaterial advanced platelet-rich fibrin plus block for multiple gingival recession. Clin Adv Periodontics. 2024 Mar;14(1):63-69. doi: 10.1002/cap.10257. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37417683.

232. Holtzman, L. P., Blasi, G., Rivera, E., Herrero, F., Downton, K., & Oates, T. W. (2020). Gingival Thickness and Outcome of Periodontal Plastic Surgery Procedures: A Meta-regression Analysis. *JDR Clinical & Translational Research*, *6*(3), 295–310. https://doi.org/10.1177/2380084420942171

233. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014 Oct 1;3(10):647-661. doi: 10.1089/wound.2013.0517. PMID: 25302139; PMCID: PMC4183920.

234. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M. et al. Macrophages and angiogenesis. J Leukoc Biol. 1994;55:410–422. [PubMed]

235. Andrade Aldana C, Sanz Ruiz A, Rosenberg Messina D, Quirynen M, Pinto Carrasco N. Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Versus Connective Tissue Graft for a Coronally Advanced Flap in the Treatment of Miller Class I and II Localized Gingival Recessions: A Randomized Controlled Clinical Trial. Int J Periodontics Restorative Dent. 2021 Nov-Dec;41(6):e287-e296. doi: 10.11607/prd.5093. PMID: 34818400.

236. Roman A, Pall E, Mihu CM, Petrutiu AS, Barbu-Tudoran L, Campian RS, Florea A, Georgiu C (2015) Tracing CD34+ stromal fibroblasts in palatal mucosa and periodontal granulation tissue as a possible cell reservoir for periodontal regeneration. Microsc Microanal : Off J Microsc Soc Am Microbeam Anal Soc Microsc Soc Canada 21:837–848. doi:10.1017/S1431927615000598

237. Fina L, Molgaard HV, Robertson D, Bradley NJ, Monaghan P, Delia D, Sutherland DR, Baker MA, Greaves MF. Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. Blood. 1990 Jun 15;75(12):2417-26. PMID: 1693532.

238. Tanya J, Thomas BS. Platelet rich fibrin membrane for recession coverage. EJ Dent 2012;2:223-7

239. Fujioka-Kobayashi M, Schaller B, Mourao C.F.A.B, Zhang Y,Sculean a, Miron R.J. Biological characterization of an injectable-platelet-rich fibrin mixture (Alb-PRF). Platelets 2020,20, 1-8.[CrossRef] [Pub Med]

9. ПРИЛОЗИ

Документи кои треба да се приклучат кон формуларот:

I. **Комплетен протокол** на студијата и неговите евентуални амандмани.

II. Резиме на проектот на македонски јазик на една страна (максимум).

III. **Формулар за информирање и Формулар за согласност** (два одделни документи, напишани на јазикот на пациентот).
Препорачлива е писмена согласност за сите случаи, а истата е барана и за студии кои не се директно терапевтски.

IV. Брошурата на истражувачот.

V. Curriculum vitae на главниот истражувач.

VI. Во случај на истражување врз доброволци**:**

- **Процедурата на ангажирање** (оглас, реклама)
- **Информација** во врска со плаќањето или компензацијата (висината и начинот на плаќање)

Поволното мислење на Комитетот за Етика не го ослободува главниот истражувач од одговорноста. Секаков експеримент врз човечко суштество треба да биде вршен во согласност со Хелсиншката декларација и Декларацијата за човекови права при Европската унија

Потпис на главниот истражувач:

_____

ПОСТХИРУРШКИ ПРОТОКОЛ, ОРАЛНА ХИГИЕНА И ДИЕТА

Апликација на i-PRF за кондиционирање на меките ткива и контрола на оксидативниот стрес (хируршка ткивна траума) интраоперативно кај групата со PRF (A-PRF +i-PRF)

АНТИБИОТИЦИ

Metronidazole á 500mg, 3 дена пред интервенција 3 x 1 и се продолжува следните 7 дена постоперативно.

АНАЛГЕТИЦИ

1 таблета од 500 mg Acetaminophen (Paracetamol) 1 час пред интервенција, постоперативно по потреба во групата со PRF. Во другите групи може да се аплицираат и препарати од групата на NSAID пр. Ibuprofen á 400-600 mg.

ЛОКАЛЕН АНТИМИКРОБЕН ТРЕТМАН (ПЛАКНЕЊЕ НА РАНАТА)

Тоалета на рана, 3 пати дневно во траење од 1 минута, следните 30 дена со препарати на база на хијалуронска киселина – раствор или гел (Gengigel), Cetylpyridinium gluconate 0.05% (Colgate Plax)
Преостанатите заби се четкаат вообичаено со ултра мека четка и паста најмалку 2 пати дневно.

ДРУГИ ПОСТХИРУРШКИ УПАТСТВА

Држење ладни облоги следните 6 часа (2 до 3 минути се држи однадвор, 5 до 10 минути пауза), нежно без притисок.
Прекин на спортски активности во следните 7 дена.
Да се избегнува локална траума на местото.

ДИЕТА

Употреба на млака и ладна кашеста храна по 2 часа од оперативната интервенција во текот на целиот ден (целосно избегнување тврда и топла храна).
Избегнување загризување на цврста храна на оперираната регија во следните 6 до 9 месеци.

Информирана согласност (Inform consent)

Согласност за вградување автологен графт (PRF или SCTG)

1. Признание за информирана согласност

Под целосна материјална, морална и кривична одговорност, потврдувам дека јас.....со адреса на живеење .....ЕМБ..... ..... тел..... запознат/а сум со природата и целта на третманот и ризиците поврзани со него, како и останатите алтернативни можности. Признавам дека ми е дадена можноста да поставам прашања, и дека на нив ми е одговорено на задоволувачки начин. Со оваа моја согласност потврдувам дека своеволно го овластувам докторот за изработка на соодветен план на терапија и понатамошно следење на постигнатите резултати како и за извршување на потребните контролни прегледи и останати параклинички иследувања, кои би се изведувале во следниве временски рамки:

а) Micro punch gum биопсија; 1,5-месец по хируршката интервенција, како и понатамошно задолжително проследување на земениот материјал до Институтот за патологија, каде ќе се извршат имунохистохемиски и хистоморфометриски иследувања. Добиените резултати понатаму ќе се компарираат со измерените клинички параметри вклучително и степенот на коренеста препокриеност, и на тој начин ќе се изврши евалуација на клиничкиот ефект на неоангиогенезата, притоа добивајќи "хистолошки" увид во намалувањето на инфламацијата во постоперативниот период како и во целосното подобрување на перформансите на комплексниот процес на "wound healing".

б) Клинички периодонтални параметри: мерења на VGR, PPD, CAL, KAW, GT и биотип на гингива, ќе се изведуваат еден ден пред интервенцијата (нулта време) и 1 и 6 месеци постоперативно.

2. Опис на техниката на апликација на PRF и SCTG

- Кај пациенти со PRF – се врши венепункција, се зема крв во количина од 2x 10 ml, која се става во 2 стакло-обложени A- PRF епрувети, кои потоа според протоколот на Dr Choukran, се центрифугираат 8 мин. на 1300 rps. На тој начин од добиениот тромбоцитно збогатен фибрински матрикс, понатаму се подготвува мембрана во PRF box-от, која потоа се аплицира на реципиент местото - регијата со локализирана рецесија.
- Кај двете видови техники се подига CAF флап којшто е full-split-full препариран, и ако има потреба, повторно се дообработува коренот на забот - SRP (scaling and rooth planning-deep cleaning).

Понатаму, се кондиционираат оголените коренски површини со 24% EDTA и концентриран раствор Doxycycline во времетраење од по 2 мин., и се продолжува со фиксација на мембраната од автологно потекло PRF или SCTG со ресорптивен конец (0-5). На крај оперативното поле се препокрива со флапот кој се сутурира со нересорптивен конец (0-5), притоа употребувајќи различни техники на индицирани сутури (едностранa модифицирана sling сутура).

- Кај пациентите со SCTF – се аплицира анестетик во донор регијата (palatum durum или tuber maxillae) од каде се харвестира автографт-(субепителијален сврзно-ткивен графт) кој потоа се аплицира и фиксира на реципиент местото, на истиот начин како и погореопишаниот. Донор местото се препокрива со некое од биолошките или хемиски средства, (gelatamp, alvogyl, solcoseryl, acryl glue….) и врз нив се сутурира, се со цел намалување на коморбидитетот кај пациентот (болка, крвавење и/или отежнато зараснување).

3. Авторизација за помошен третман

Го овластувам докторот чие име е подолу напишано, како и неговите асистенти, ако е потребно да обезбедат дополнителни услуги: администрација и прескрипција на анестетични средства, инфузиски раствори и други медикаменти, антибиотици, аналгетици, масти, витамински суплементи како и потребните патохистолошки и евентуални лабораториски иследувања, кои ќе се изведуваат во два наврати, 1 и 6 месеци постоперативно.

4. Нема гаранција за резултатот од интервенцијата

Во целост разбирам дека нема начин да се предвидат регенеративните и репаративните биокапацитети на пародонталниот комплекс кај секој еден пациент, по примена на мукогингивалната хируршка техника, и дека постои можност од појава на транзитни или перманентни компликации во сите фази на пародонталниот хируршки третман (болка, оток, хематом, инфекција, парестезија, дизестезија, анестезија..итн.)

Потврдувам дека не ми беше дадена никаква гаранција од докторот, во однос на резултатите кои се очекуваат од планираната мукогингивална хируршка интервенција.

Пациент Лекар/Терапевт

--- ---

Етичка Комисија за стоматолошки инвестигации,
Стоматолошки факултат, Скопје
Барање на мислење од Етичката Комисија во врска со проекти за стоматолошки инвестигации

1. Име на главниот истражувач:
д-р Анета Терзиевска

Служба за
Клиника за Орална хирургија и имплантологија

Адреса на Институцијата каде што ќе биде одржан експериментот:
ЈЗУ УСКЦ „Св. Пантелејмон"- Ул. Мајка Тереза бр.17 - Скопје

2. Наслов на експериментот:
Евалуација на влијанието на втората генерација тромбоцитно збогатен фибрин-PRF при мекоткивни аугментативни хируршки процедури

3. Дали студијата е мултицентрична ?

☐ Не ■ Да

4. Дали реализацијата на оваа студија е забележана кај управата на медицинската-стоматолошката здравствена организација?

■ Да ☐ Не

Ако **Не**, наведете ја причината:
_____
_____
_____

5. Дали студијата има финансиска поддршка?

■ Не ☐ Да

Ако **Да**, наведете го изворот на финансирање:
_____
_____
_____

6. Дали му прецизирате на пациентот (во информативниот лист) кои се дополнителните испитувања барани само за реализација на оваа студија?

☐ Не ■ Да

7. Дали пациентот е во тек со овие настани?

☐ Не ■ Да

8. Дали е предвидено осигурување?

■ Да ☐ Не

9. Дали досието на секој пациент вклучен во студијата, во рубриката „клиничко истражување“ ќе содржи:

- Кратко резиме на студијата во тек

☐ Не ■ Да

- Место на чување на целосниот протокол

■ Да ☐ Не

10. Дадете листа на постапките барани исклучиво во студијата, а не за третирањето на преставената патологија

- Micro gum punch мекоткивна биопсија (2mm)

10.1.Дали ќе биде дадена хемиска супстанција?

☐ Да ■ Не

Како ќе се аплицира?

_____

Име и потекло на супстанцијата?

_____

_____

_____

10.2.Дали ќе бидат употребувани радиоизотопи?

■ ☐

Не Да

10.3.Дали ќе се вади крв?

☐ Не ■ Да

10.4. Метода: Vacutainer
10.5. Волумен: 2x10ml
10.6. Вкупен волумен на крв: 20 ml
10.7. Во траење од:2 min
10.8. Други инвазивни манипулации:

Хируршка оперативна метода- дизајнирање на CAF и формирање на реципентна ложа за обете групи (експериментална и контролна) како и земање на субепителијален сврзно-ткивен графт SCTG (од palatum и tuber maxillae) со што се формира донор место.

11. Избор на субјекти:

Субјекти добиени според дијагнозата:

■ Не ☐ Да

Ако **Да,** кое растројство:

Пациенти со гингивална рецесија Miller I и II

Број на субјекти: 60

Возраст: Над 18 год

Пол: Мажи и жени

Бремени жени или жени кои може да забременат за време на студијата:

☐ Да ■ Не

Доилки:

☐ Да ■ Не

Малолетни лица:

☐ Да ■ Не

12. Дали експериментот има дијагностичка и тераписка цел која е веднаш профитабилна за субјектот?

■ Да ☐ Не

13. Дали експериментот се сместува во дијагностичка и терапевтска рамка, со резултати за кои може да се очекува дека набрзо ќе бидат корисни и за други пациенти?

■ Да ☐ Не

14. Дали студијата е дел на збир од истражувања или дијагностички или терапевтски влијанија, нема да се појават веднаш, но чии резултати, ќе доведат до подоцнежна дијагностичка и терапевтска примена, или до подобро познавање на патофизиолошките феномени?

■ Да ☐ Не

15. Дали некогаш била вршена слична студија, било во целост или делумно?

■ Да ☐ Не

16. Водејќи сметка за актуелните научни податоци, дали сметате дека студијата е од таква природа која би можела да има последици по здравјето на пациентот?

☐ Да ■ Не

Ако **да**, дали тие последици се: слаби- важни?

_____

Опишете ги овие ризици:

_____

_____

17. Без оглед на тоа дали станува збор за здрави или болни лица, дали ќе биде обезбедена нивна писмена согласност

■ Да ☐ Не

18. Доколку станува збор за болни лица, и доколку нивната согласност не е дадена писмено, наведете ја причината за тоа:

_____

_____

_____

19. Доколку станува збор за лица неспособни во правен или материјален смисол (малолетници, несвесни лица, психијатриски болни итн.), ќе бидат ли нивните блиски или законски претставници информирани и дали ќе биде побарана нивна согласност?

■ Да □ Не

20. Доколку се работи за деца или адолесцент, ќе дадат ли тие своја согласност

□ Да ■ Не

21. Дали субјектите ќе примаат надоместок?

□ Да ■ Не

Ако **да** , наведете ја сумата:

_____

Наведете го начинот на плаќање:

_____

22. Постојат ли други компензации (не финансиски)?

□ Да ■ Не

Ако **да**, кои?

_____

_____

_____

23. Дали во текот на овој експеримент субјектите се под постојан медицински/ стоматолошки надзор?

■ Да □ Не

24. Дали медицински/ стоматолошки надзор може и треба да се обезбеди и по завршувањето на експериментот?

■ Да □ Не

25. Доколку субјектот се врати дома во времето на експериментот, дали во случај на потреба ќе може брзо да воспостави контакт со лекар?

■ Да □ Не

ПРОТОКОЛ ЗА РАБОТА

1. ИМЕ И ПРЕЗИМЕ: _____
2. ПОЛ: машки ☐ женски ☐
3. ВОЗРАСТ: _____
4. Адреса: _____
5. Контакт телефон: _____
6. E-mail адреса: _____
7. Професија: _____
8. АМБУЛАНТЕН БРОЈ: _____
9. ФАКТОРИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ ОД СТУДИЈАТА
    - Пушачи и други болести од зависност
    - Системски заболувања (коагулопатии, дијабет..)
    - Малигнитети
    - Имуносупресивни состојби
    - Бременост или период на лактација
10. ХИРУРШКА ТЕХНИКА: _____

Место и датум

КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

ИСПИТУВАНА ГРУПА: **Пациенти SCTG + CAF**

	Длабочина на Пародонтален Џеб **PPD**	Рецесија **RW**	Clinical atachment level-**CAL** (PPD+R)	Ширина на кератинизирана гингива **KAW** (Lang & Löe)	Биотип на гингива (Ochsenbien &Ross) ≤1.5=тенок ≥2.5=дебел	Дебелина на гингива (mm)	Рецесија (Miller)
Нулто							☐ I класа ☐ II класа
После 1							☐ I класа ☐ II класа
После 6							☐ I класа ☐ II класа

ИСПИТУВАНА ГРУПА: **Пациенти PRF + CAF**

	Длабочина на Пародонтален Џеб **PPD**	Рецесија **RW**	Clinical atachment level-**CAL** (PPD+R)	Ширина на кератинизирана гингива **KAW** (Lang & Löe)	Биотип на гингива (Ochsenbien &Ross) ≤1.5=тенок ≥2.5=дебел	Дебелина на гингива (mm)	Рецесија (Miller)
Нулто							☐ I класа ☐ II класа
После 1							☐ I класа ☐ II класа
После 6							☐ I класа ☐ II класа

ПАРАКЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

I. ХИСТОМОРФОМЕТРИСКА АНАЛИЗА – micro gum punch биопсија на ткивото (2 mm), земен 1 и 6 месеци постоперативно.

Број на новосоздадени крвни садови, зони на васкуларизација, должина на епителни пролиферации

☐ 1.5 месец по интервенцијата ____ : ____ : ____

II. ИМУНОХИСТОХЕМИСКА АНАЛИЗА- експресија на рецепторите на CD31, CD34 и VEGF (од веќе земениот биоптичен материјал)

☐ 1.5 месец по интервенцијата ____ : ____ : ____

Датум

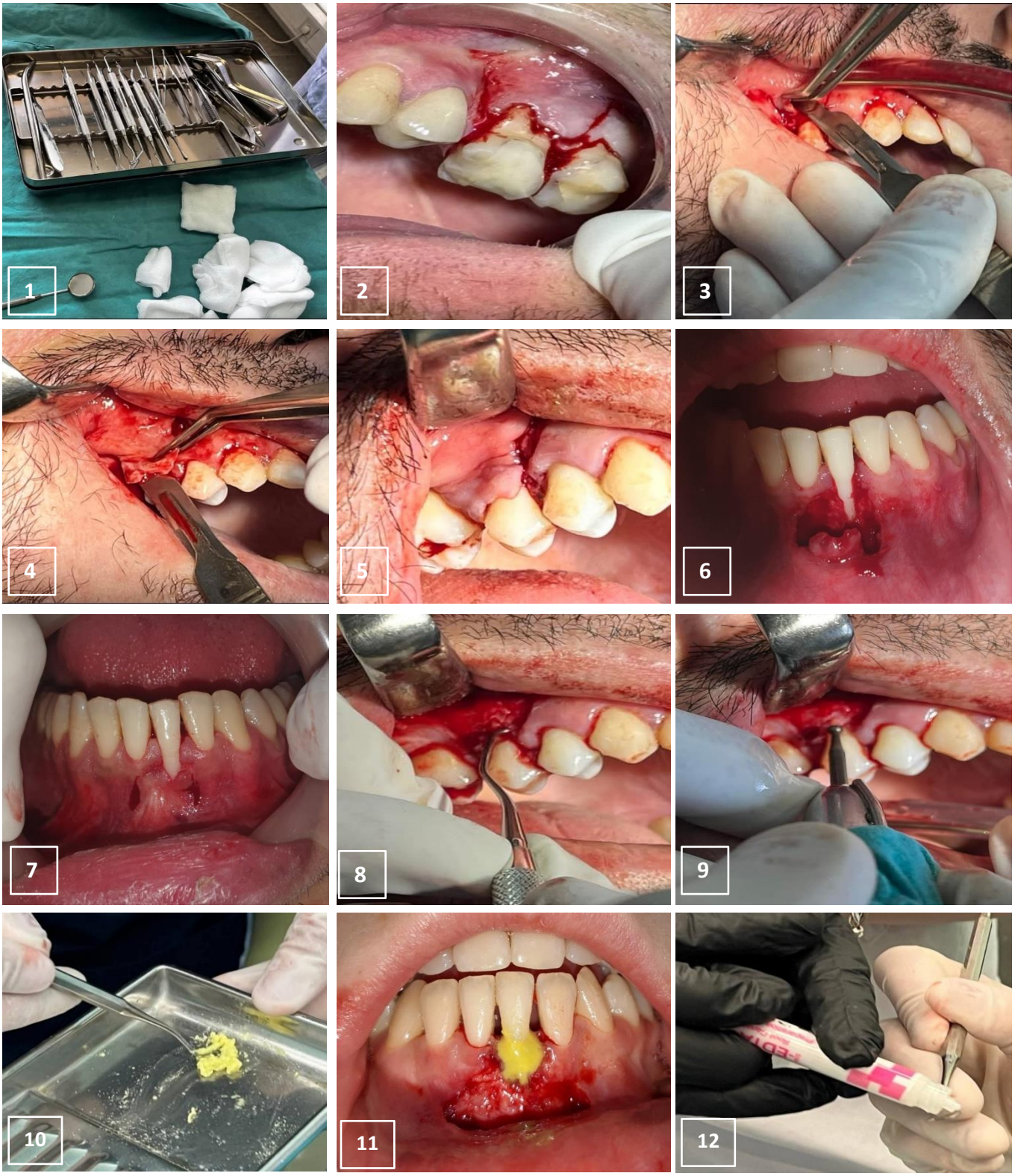
_____

Потпис на пациентот

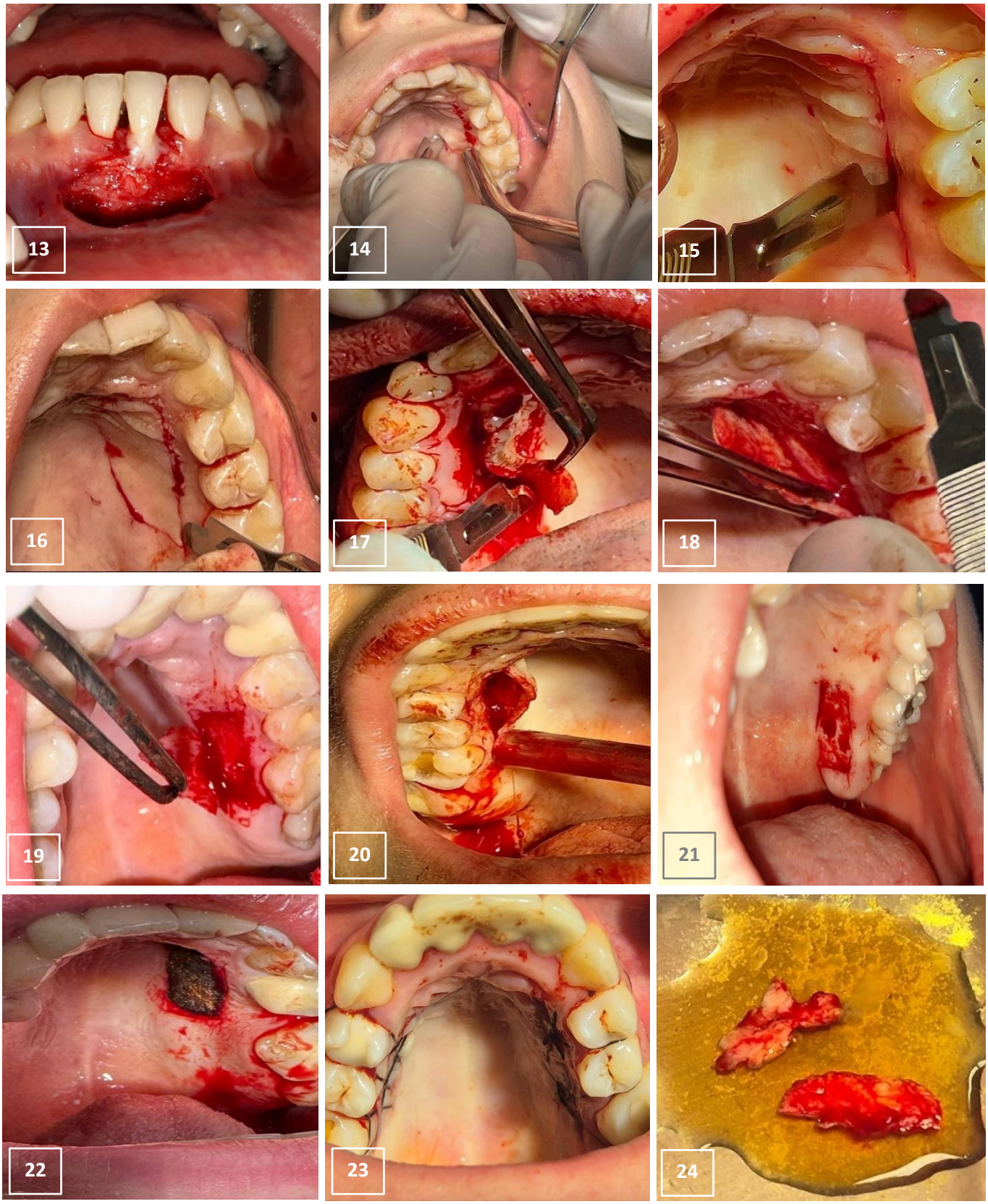
_____

Потпис на лекарот

_____



Слика 1. Хируршки сет за работа, Слика 2-5. Формирање мукопериостално ламбо, Слика 6 и 7. Менаџмент со флап, Слика 8. Мануелна обработка со кирета, Слика 9. Обработка со борер, Слика 10 и 11. Кондиционирање со Доксициклин, Слика 12. Деконтаминација со EDTA



Слика 13. Деконтаминација со EDTA, Слика 14-17. Харвестирање на гингивален графт, Слика 18-20. Изглед на донор место по харвестирање на SCTG, Слика 21 и 22. Изглед на донор место похарвестирање на FGG, Слика 23. Постава на "W" сутури, Слика 24. Изглед на FGG пред препарација



Слика 25-29. Изглед и дееепителизација на FGG, Слика 30. Апликација на графтот во реципиентната ложа, Слика 31-36. Сутурирање на графтот и покровниот флап



Слика 37. Аспирација на супернатант, Слика 38. Добивање фибрински чеп, Слика 39-42. Манипулација со PRF box, Слика 43. Изглед на добиена PRF мембрана, Слика 44. Постава на PRF мембрана во реципиентна ложа, Слика 45. Инјектирање на l-PRF.



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТИ , ИНСТИТУТ
ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

CTG

НАОД: 1263547

Установа: Стоматолошки клиники - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса:
Град: СКОПЈЕ
Лекар: Анета Терзиевска
Амб.број:
Прим./Зат.: 5.12.2024 - 13.12.2024

Клиничка дијагноза: Z00
Вид на испратен материјал: Surgical Biopsy
Материјал опис :

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД

GINGIVITIS CHRONICA, PAPILLOMA GINGIVAE

K05.1 - K05.1

Макроскопски наод :

Доставени се 2 биопсии од „гингива во предел на долем лев прв инцизив (3)" вклопени во 1 калап за ПХА. Пресеците се боени со НЕ и имунохемиски за VEGF, CD31, CD34.

Микроскопски наод:

Микроскопски на пресеците се гледа папиларно хиперплазиран многуслоен плочест епител во плексиформна хиперплазија на епидермалните пречки. Во субмукозното сврзно ткиво се гледа едематозен колаген, фибробласти, фокални лимфоцитни насобири и неутрофили. CD31 покажува 20-21 оформени васкуларни простори во едната биопсија со поизразена папиломатоза и 20 капиларни пупки во вториот фрагмент.
CD34 го следи CD31.
VEGF е негативен.

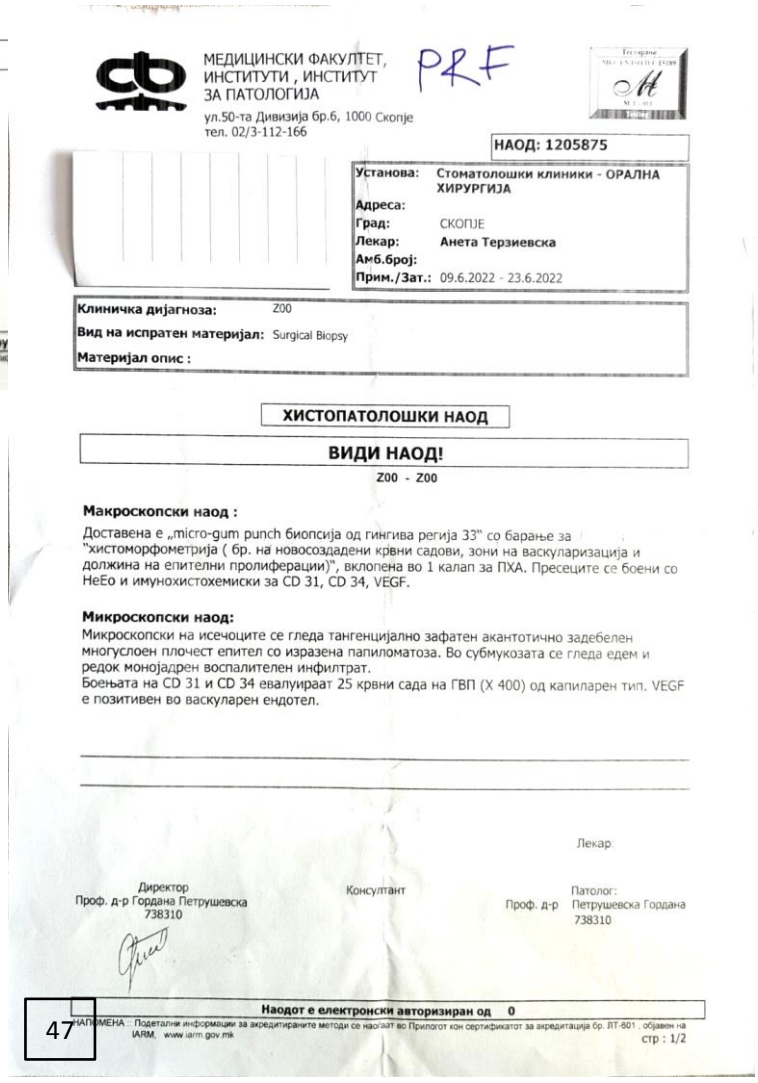
Раководител
Проф. д-р Костадинова-Куновска
Славица
738379

Консултант

Наодот е електронски авторизиран од Проф. д-р Петру

НАПОМЕНА : Подетални информации за акредитираните методи се наоѓаат во Прилогот кон сертиф
IARM, www.iarm.gov.mk

46



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТИ , ИНСТИТУТ
ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

PRF

НАОД: 1205875

Установа: Стоматолошки клиники - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса:
Град: СКОПЈЕ
Лекар: Анета Терзиевска
Амб.број:
Прим./Зат.: 09.6.2022 - 23.6.2022

Клиничка дијагноза: Z00
Вид на испратен материјал: Surgical Biopsy
Материјал опис :

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД

ВИДИ НАОД!

Z00 - Z00

Макроскопски наод :

Доставена е „micro-gum punch биопсија од гингива регија 33" со барање за "хистоморфометрија (бр. на новосоздадени крвни садови, зони на васкуларизација и должина на епителни пролиферации)", вклопена во 1 калап за ПХА. Пресеците се боени со НеЕо и имунохистохемиски за CD 31, CD 34, VEGF.

Микроскопски наод:

Микроскопски на исечоците се гледа тангенцијално зафатен акантотично задебелен многуслоен плочест епител со изразена папиломатоза. Во субмукозата се гледа едем и редок монојадрен воспалителен инфилтрат.
Боењата на CD 31 и CD 34 евалуираат 25 крвни сада на ГВП (X 400) од капиларен тип. VEGF е позитивен во васкуларен ендотел.

Лекар:

Директор
Проф. д-р Гордана Петрушевска
738310

Консултант

Патолог:
Проф. д-р Петрушевска Гордана
738310

Наодот е електронски авторизиран од 0

НАПОМЕНА : Подетални информации за акредитираните методи се наоѓаат во Прилогот кон сертификатот за акредитација бр. ЛТ-601 , објавен на IARM, www.iarm.gov.mk

стр : 1/2

47



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТИ , ИНСТИТУТ
ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

СТ6

НАОД: 1280125

Установа: Стоматолошки клиники - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса:
Град: СКОПЈЕ
Лекар: Анета Терзиевска
Амб.број:
Прим./Зат.: 24.7.2025 - 11.9.2025

Клиничка дијагноза: K06.0
Вид на испратен материјал: Surgical Biopsy - Incision
Материјал опис :

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД

GINGIVITIS CHRONICA

K06.0 - K06.0

Макроскопски наод :

„Доставени се примероци од margo gingivae regio 31, 41, земени со micro gum punch биопсија. Молам за следниве анализи на примероците:
Имунохистоохемија:
- CD31, CD34, VEGF
Хистоморфометрија:
- должина на rete peg (епителни пролиферации)
- Број на новосоздадени крвни садови
- сооднос/број на зони на неоваскуларизација".
Примероците се со пречник 0,3см и 0,4см и се вклопени во 2 сигнирани калапи. Направени се и бараните анализи.

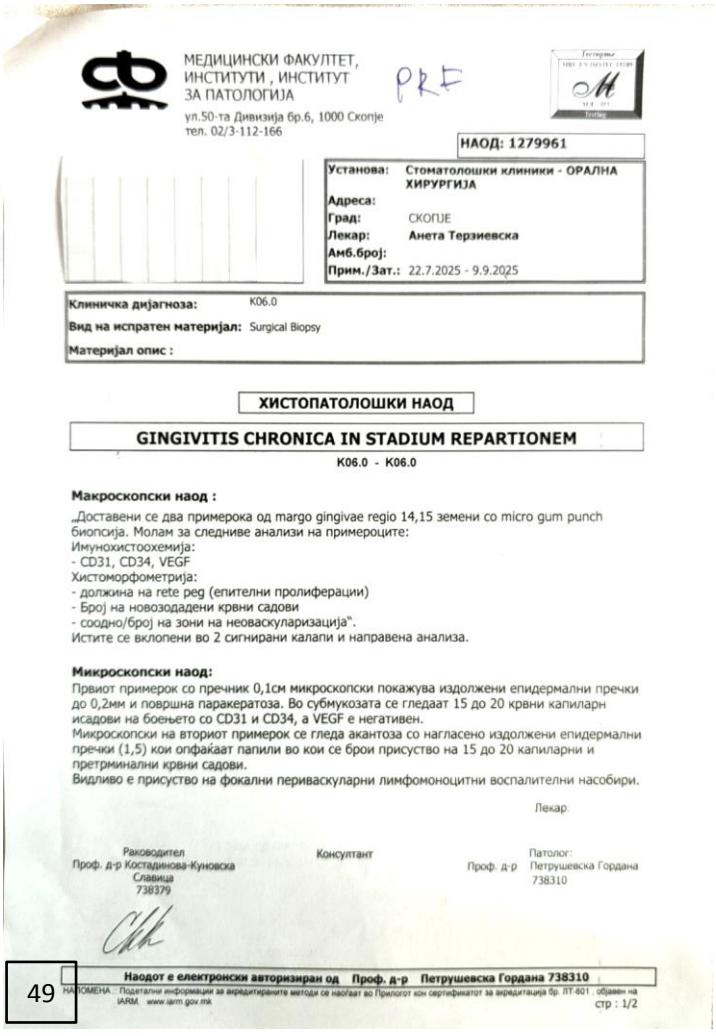
Микроскопски наод:

1. Микроскопски на пресеците се гледаат издолжени епидермални пречки и папили до 1,5 микрони со присутни 15-10 капиларни садови и претерминални артериоларни садови. CD34 е нешто поинтензивно обоен од CD31. VEGF е негативен.
2. Микроскопски промените се идентични освен во делот на папилите кои се со помала должина (0,6 микрони).

Раководител
Проф. д-р Костадинова-Куновска
Славица
738379

Консултант

48



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТИ , ИНСТИТУТ
ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

PRF

НАОД: 1279961

Установа: Стоматолошки клиники - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса:
Град: СКОПЈЕ
Лекар: Анета Терзиевска
Амб.број:
Прим./Зат.: 22.7.2025 - 9.9.2025

Клиничка дијагноза: K06.0
Вид на испратен материјал: Surgical Biopsy
Материјал опис :

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД

GINGIVITIS CHRONICA IN STADIUM REPARTIONEM

K06.0 - K06.0

Макроскопски наод :

„Доставени се два примерока од margo gingivae regio 14,15 земени со micro gum punch биопсија. Молам за следниве анализи на примероците:
Имунохистоохемија:
- CD31, CD34, VEGF
Хистоморфометрија:
- должина на rete peg (епителни пролиферации)
- Број на новоздадени крвни садови
- соодно/број на зони на неоваскуларизација".
Истите се вклопени во 2 сигнирани калапи и направена анализа.

Микроскопски наод:

Првиот примерок со пречник 0,1см микроскопски покажува издолжени епидермални пречки до 0,2мм и површна паракератоза. Во субмукозата се гледаат 15 до 20 крвни капиларн исадови на боењето со CD31 и CD34, а VEGF е негативен.
Микроскопски на вториот примерок се гледа акантоза со нагласено издолжени епидермални пречки (1,5) кои опфаќаат папили во кои се брои присуство на 15 до 20 капиларни и претрминални крвни садови.
Видливо е присуство на фокални периваскуларни лимфомоноцитни воспалителни насобири.

Лекар

Раководител
Проф. д-р Костадинова-Куновска
Славица
738379

Консултант

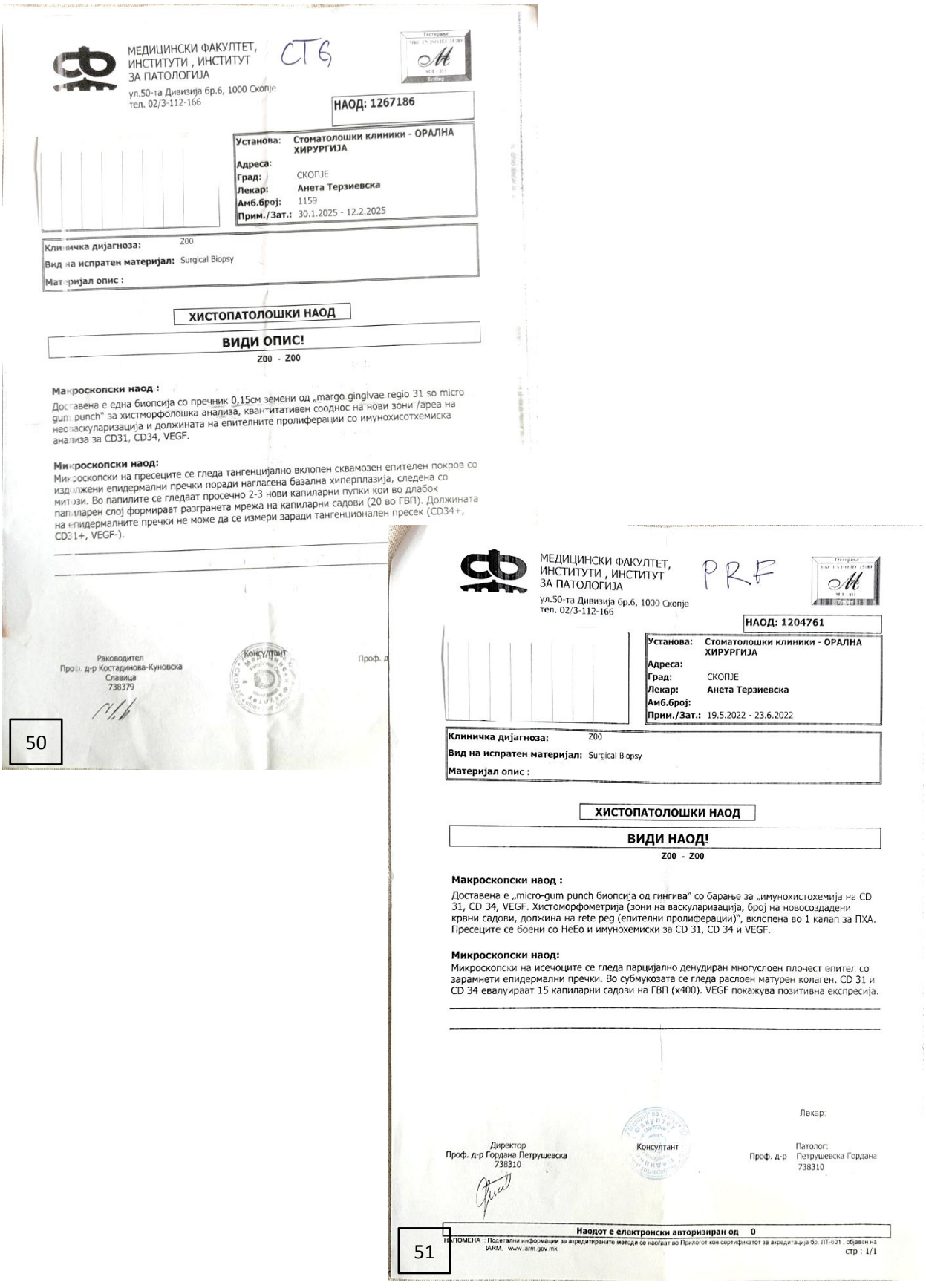
Патолог:
Проф. д-р Петрушевска Гордана
738310

Наодот е електронски авторизиран од Проф. д-р Петрушевска Гордана 738310

НАПОМЕНА : Подетални информации за акредитираните методи се наоѓаат во Прилогот кон сертификатот за акредитација бр. ЛТ-801 , објавен на IARM. www.iarm.gov.mk

стр : 1/2

49



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТИ , ИНСТИТУТ
ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

СТБ

НАОД: 1267186

Установа: Стоматолошки клиники - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса:
Град: СКОПЈЕ
Лекар: Анета Терзиевска
Амб.број: 1159
Прим./Зат.: 30.1.2025 - 12.2.2025

Клиничка дијагноза: Z00
Вид на испратен материјал: Surgical Biopsy
Материјал опис :

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД

ВИДИ ОПИС!

Z00 - Z00

Макроскопски наод :
Доставена е една биопсија со пречник 0,15см земени од „margo gingivae regio 31 so micro gum punch" за хистморфолошка анализа, квантитативен сооднос на нови зони /ареа на неоваскуларизација и должината на епителните пролиферации со имунохисотхемиска анализа за CD31, CD34, VEGF.

Микроскопски наод:
Микроскопски на пресеците се гледа тангенцијално вклопен сквамозен епителен покров со издолжени епидермални пречки поради нагласена базална хиперплазија, следена со митози. Во папилите се гледаат просечно 2-3 нови капиларни пупки кои во длабок папиларен слој формираат разгранета мрежа на капиларни садови (20 во ГВП). Должината на епидермалните пречки не може да се измери заради тангенционален пресек (CD34+, CD31+, VEGF-).

Раководител
Проф. д-р Костадинова-Куновска
Славица
738379

Консултант

Проф. д

50

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТИ , ИНСТИТУТ
ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

PRF

НАОД: 1204761

Установа: Стоматолошки клиники - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса:
Град: СКОПЈЕ
Лекар: Анета Терзиевска
Амб.број:
Прим./Зат.: 19.5.2022 - 23.6.2022

Клиничка дијагноза: Z00
Вид на испратен материјал: Surgical Biopsy
Материјал опис :

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД

ВИДИ НАОД!

Z00 - Z00

Макроскопски наод :
Доставена е „micro-gum punch биопсија од гингива" со барање за „имунохистохемија на CD 31, CD 34, VEGF. Хистоморфометрија (зони на васкуларизација, број на новосоздадени крвни садови, должина на rete peg (епителни пролиферации)", вклопена во 1 калап за ПХА. Пресеците се боени со HeEo и имунохемиски за CD 31, CD 34 и VEGF.

Микроскопски наод:
Микроскопски на исечоците се гледа парцијално денудиран многуслоен плочест епител со зарамнети епидермални пречки. Во субмукозата се гледа раслоен матурен колаген. CD 31 и CD 34 евалуираат 15 капиларни садови на ГВП (x400). VEGF покажува позитивна експресија.

Директор
Проф. д-р Гордана Петрушевска
738310

Консултант

Лекар:
Патолог:
Проф. д-р Петрушевска Гордана
738310

Наодот е електронски авторизиран од 0

НАПОМЕНА :: Подетални информации за акредитираните методи се наоѓаат во Прилогот кон сертификатот за акредитација бр. ЛТ-601 , објавен на ИАРМ www.iarm.gov.mk

стр : 1/1

51

Слика 46-51. Пример за хистопатолошки наод на испитуваните биоптични примероци

10. АВТОРЕЗИМЕ

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Катедра по имплантологија

Анета Снежана Терзиевска

ЕВАЛУАЦИЈА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ВТОРАТА ГЕНЕРАЦИЈА ТРОМБОЦИТНО ЗБОГАТЕН ФИБРИН-PRF ПРИ МЕКОТКИВНИТЕ АУГМЕНТАТИВНИ ХИРУРШКИ ПРОЦЕДУРИ

Авторезиме на докторска дисертација

Скопје, 2026

Во однос на структурираноста и нацртот на содржината, докторскиот труд беше поделен на осум дела, и тоа: вовед, преглед на достигнувањата во дадената научна област, образложение на работните хипотези и тези, применети научни методи и начин на работа, добиени резултати и нивно значење, примена на резултатите од истражувањето и можни насоки за натамошно истражување, заклучок и список на користената литература и други извори. Пред воведот има список на скратеници, каде детално се објаснети сите кратенки користени во текстот низ целиот труд, за појасно разбирање на термините.

1. ВОВЕД

На почетокот од воведот се дефинираше што е рецесијата, нејзините симптоми и клиничка слика, се прецизираа видовите на рецесијата според бројот на инволвирани места и се навлезе во етиопатогенезата на нејзината полиетиолошка природа. Тука беше спомената и проценатa на пародонталниот статус преку пародонталните индекси публицирани од Löe во 1967 година. Се посветуваше внимание на Милеровата класификација од 1985 год. врз чија основа е изработен овој докторски труд, но и беа споменати недостатоците од оваа класификација, а оттука и потребата за појава на нова поделба на гингивалните дефекти по Cairo et all. првпат публицирана во 2011 базирана врз нивото/количината на клиничката загуба на атачмент/припој CAL - Clinical attachment loss, чиешто присуство или отсуство имаше прогностичка проминиенција во третманот на гингивалните рецесии. Преку сознанието за двонасочната спрега во причинско-последичната релација помеѓу биотипот и рецесијата се даваше акцент на Извештајот од (Best Evidence Consensus) - BEC на Светската работилница за класификација на периодонталните и периимплантните заболувања и состојби од 2016 год. која го предложила историскиот термин “периодонтален фенотип” алудирајќи на комбинацијата од гингивалниот фенотип и морфотипот на букалната коска, или поточно кажано сублимат од GT, KAW и коскените структури под мекото ткиво. Тука беше опишана и поделбата на биотиповите на гингивата и се навлезе во видовите на терапијата за модификација на фенотипот (PhMT-Phenotype modification therapies) која се произнела како еден од најважните заклучоци на BEC. Понатаму, во текстот се цитираа ставови на автори за поврзаноста на биотипот со исходот од мукогингивалните третмани, и согласноста на повеќето од нив дека нетретираните рецесии, негативно влијаат врз долгорочната прогноза на афектираниот заб, додека пак, периодонталните хируршки процедури го подобруваат квалитетот/дебелината на ткивото што резултира со поповолен исход. Во продолжение на текстот споменато беше првото опишување на хируршка метода за третман на гингивалните рецесии, публикувана од Rosental во далечната 1922 и во таа насока беше дадено и објаснувањето за концептот на Мукогингивалната хирургија како дел од современата пародонтална хирургија, кој бил споменат за прв пат на Катедрата за пародонтологија, Филаделфија од 1956 год. Се дефинираа и целите на современата естетска мукогингивалната хирургија како: целосно и предвидливо препокривање на експонираните коренски површини, воспоставување

хомеостаза на мукогингивалниот комплекс, регенерација на изгубениот атачмент вклучувајќи формирање нов цемент преку инсерција на сврзно-ткивни влакна, како и регенерација на алвеоларната коска како и примарната цел на овие интервенции, а тоа е комплетно коренско препокривање CRC, што е дефинирано како дискретно коронарно поставување на маргиналната гингива во однос на енамел-цементната граница CEJ, но без резидуален пародонтален џеб, ниту пак детектибилна инфламација. Понатаму, се елаборираа факторите кои влијаат врз успехот на CRC како и нивната прецизна поделба. Следно во текстот беше објаснета целта на периодонталната пластична хирургија, а таа е: развивање минимум-инвазивна оперативна техника, која ќе ја фаворизира и стимулира брзата регенерација, ќе предизвика минимален постоперативен дискомфорт а ќе овозможи максимална естетска и функционална сатисфакција на пациентот. Како важен предуслов за успешност на овие процедури беше акцентирана васкуларизацијата и начините на нејзиното влијание во крајниот исход. Понатаму, на кратко беа објаснети видовите флапови кои се користат во овие интервенции, различните вариетети на графтови како и краток осврт врз факторите од кои зависи изборот на некоја од оперативните мукогингивални техники, како и нивната поделба. Во делот за најчесто користени автографтови беше споменат FGG за прв пат опишан од Nabers et all. во 1966 год., начинот на неговото харвестирање, локализацијата на донор местата како и компарација на квалитетот во зависност од локализацијата на харвестирањето. Поголем акцент во текстот беше даден на SCTG (субепителијален сврзноткивен графт) опишан од Langer&Langer во 1985. Овој златен стандард во себе носи генетска информација за кератинизирање на епителот над него и доведува до зголемување на дебелината, квантумот и квалитетот на кератинизираната гингива и на тој начин има директно влијание врз долгорочната стабилност на коренското препокривање. Потенцирана беше и дебелината на графтот од 1.0 до 1.5 mm што, според голем број автори, е клучен фактор за успех на хируршката интервенција, односно поголема дебелина би значело зголемена реваскуларизација и негово преживување. Опишани беа техниките на неговото харвестирање, како и неговите недостатоци и предности. Најголем осврт имаше на хистолошката структура на CTG која дозволуваше негова доминантност, пред сè, поради два аспекти, а тоа се: експанзија на зона на кератинизирана гингива и зголемување на целокупниот волумен/дебелина на мекото ткиво-GTR. Таа хистолошката врска/сооднос (interface) помеѓу површината на коренот и графтираното ткиво, предоминантно настанува со создавање долги епителни припојни влакна, или со сврзно-ткивна адхезивна врска, помеѓу екпонираната коренеста површина и графтот. Оттука беше искристализирана, улогата на мекоткивните графтови во осигурувањето на стабилноста на новодобиениот “creeping-attachment”- пародонталниот реаттачмент, кој од своја страна обезбедува долготрајна клиничка одржливост на добиените резултати. Од видовите флапови подетално беше опишан CAF-(coronally advanced/displaced/positioned flap) како најапсолвирана и најфреквентно користена хируршка техника кај нас и во светот. Овој наједноставен “pedicle” флап, сам по себе, обезбедува одлична коренска препокриеност во третманот на Miller I и II рецесиите. Во однос на заменските графтови, во кратки црти, беше објаснет 3D колагениот матрикс, неговиот состав, предностите и недостатоците како и хистолошките податоци за неговата матурација и замена со

колагено и еластично ткиво. Централно место во воведот имаа автологните тромбоцитните концентрати кои заедно со SCTG се карактеризираат со заеднички автологен бекграунд, претставуваат различни тераписки концепти и стратегии, но анализираните студии сугерираат на сличен клинички резултат. Развитокот на тромбоцитните концентрати (биолошките агенси), го нашле своето потекло во концептот на фибринските адхезиви. Нивната појава го револуционирала разбирањето на ткивната репарација и регенерација и се создала паралелно со глобалните трендови кон поголемо разбирање на процесите на клеточно и понатаму на молекуларно ниво, со почит кон ткивната биологија, како предуслов за иницирање на поинтензивни регенеративни процеси. Ткивното зараснување (Wound healing) е централна основа на регенеративната хируршка наука. Во тој контекст круцијално значење имаше периодонталното заздравување кој претставува сложен биолошки процес и се состои од мултипни конкурентни клеточни перформанси, кои водат кон ткивна регенерација и репарација. Станува збор за еден комплексен однос, помеѓу различни видови клетки (фибробласти, епителни клетки, остеобласти) и сигнални молекули, кои се ослободуваат од Tr, во вид на цитокини и фактори за раст-GF. Понатаму во текстот беше наведена поделбата на тромбоцитните концентрати во 4 категории/класи (според содржината на леукоцити и фибрин) кои пак од своја страна се делат на 3 генерации тромбоцитни концентрати:

а)Генерација –PRP (Whitman, 1997/ Marx et all. 1998);

б) Генерација –PRGF(Anitua et all 1999) и PRF (Choukroun et all. 2001);

в)Генерација -CGF (Sacco et all.2006) и iPRF (Miron et all.).

Опишана беше **PRP- Platelet rich plasma I-генерација на тромбоцитно збогатена плазма** која се состои од 95% на тромбоцити, со сложен и долготраен процес на добивање, во 2 фази. Елаборирана беше целата постапка на центрифугирање, манипулација, како и додавање на екстерни агенси. Исто така, објаснета беше и физиологија на механизмот на дејство на PRP (нефизиолошка полимеризација) со сите свои недостатоци и позитивни страни и беше дојдено до заклучок дека содржи помала концентрација на фактори за раст отколку во PRF и CGF, токму поради брзото ослободување големи количини на факторите за раст (за 48 часа), што резултира со создавање помалку отпорен фибрински чеп. Во куси црти беше опишан и **PRGF** како претставник на втората генерација на ATCs при што беше спомената техниката на центрифугирање, количината на фактори на раст, неговата некомплетна автологност како причина за коагулопатии, крвно трансмисиони заболувања и имунолошки реакации на организмот, предизвикани од употребата на антикоагулант.

Централно внимание му беше дадено на **PRF-(Platelet rich fibrin-тромбоцитно збогатен фибрин) кој е претставник на втората генерација автологни тромбоцитни концентрати-(APCs),** вткаени во фибрински матрикс, чиј основоположник е проф. Choukroun (2001), а прв пат беше опишан од Dohan et all. Многу прецизно беше опишан општоприфатениот протокол на dr.Choukroun, а тој е следниов: 10 ml IV крв, која се центрифугира на 2700 rpm (400g force)/12 min во стаклени или со стакло обложени епруветии без антикоагуланс или говедски тромбин, што е причина за имедијантен почеток на коагулацијата. Отсуството на екстерните агенси овозможуваше симултано

започнување на двата процеси, коагулација и сепарација на крвните елементи под дејство на центрифугалната сила што е одличителен белег на овој вид концентрат. Објаснето беше дејството на трите сили во текот на центрифугирањето како причина за падот на потешките крвни елементи на дното на епруветата, додека пак најважните елементи за ова истражување, Le/WBCs, Tr/PLTs, плазмата и факторите за коагулација се наоѓаат над нив, накај врвот на епруветата. Оттука произлегол макроскопскиот опис на PRF кој наликува на жолтеникаво фибринско тело со проксимално поставен RBC's никулец (црвен дел богат со еритроцити), и понатаму продолжува во беличаст buffy coat богат со тромбоцити. На него се забележувале јасно ограничени 3 слоја:

1. PPP-(platelet poor plasma) е најгорниот слој (супернатант) кој е ацелуларен (т.н. serum layer).

2. PRF-Buffy coat-(fibrin clot layer) е средниот слој. Тромбоцитите се концентрирани во првиот милиметар по црвениот дел, и како се оди погоре така нивната концентрација рапидно опаѓа за комплетно да исчезнат над 1/2 од жолтеникавото фибринско тело.

3. RBC's layer е најдолниот слој кој е богат со црвените крвни зрнца

На крајот од дескрипцијата на PRF, таксативно беа објаснети сите предности: отсуство од употреба на биохемиска модификација/егзоген материјал-антикоагулант CaCl2 или бовин тромбин-(економски поисплатлив, без ризик од крвно-преносливи заболувања или имунолошки реакциии Ag/At, коагулопатии), лесна апликација и манипулација, пократко време на препарација, природна полимеризацијата во стил на физиолошки крвен чеп, што ги овозможува карактеристиките на бавно-моделирачки густ фибрински матрикс. Опишани беа и недостатоците на овој тромбоцитен агрегат: потребата од брзо центрифугирање (спречување активација на коагулационата каскада) симултано со хируршката интервенција, биотип не помал од 0.8 mm, RD max 4 mm, KTW min 2mm, како и потребата од доволна длабочина на вестибуларниот фундус, краткиот полуживот и неизводливоста да се чува во ткивни банки. На крај од овој дел посветен на PRF, поради присуството на тромбоцити 97% и леукоцити (50%) од оригиналниот крвен волумен, тој беше дефиниран како автологно тромбоцитен и леукоцитно збогатен фибрински биоматеријал и беше изведен заклучок дека овој хируршки биолошки адитив, комплетно ја заменува употребата на PRP.

Во **третата генерација тромбоцитни концентрати,** споменати беа **I-PRF (Mourao, 2015)–Liquid-injectable PRF** и **CGFs-concentrated growth factors-(Sacco et all.2006).** Даден беше опис на протоколот на центрифугирање на **CGF**, времето на ослободување како и количината и видот на ослободените фактори на раст. Понатаму, дискутирани беа условите кои влијаат врз концентрацијата на факторите на раст кај PRF мембраните:вариететот на протоколите за центрифугирање, во однос на време и број на вртежи, видот на центрифугата, квалитетот на епруветите:стаклени, пластични со стакло, силициум (акутен цитотоксичен ефект на силикатните микрочестички) или со силикон обложени, закосеноста на нивната поставеност во центрифугата, волуменот на колектираната крв како и брзината на венепункцијата и манипулацијата со веќе земената

крв). Елаборирани беа различните ставови во однос на корелациите меѓу времето и брзината на центрифугирање, како и ослободувањето на GFs - колку што брзината е намалена, толку е зголемено ослободувањето на GF и Leu. Покрај конвенционалниот протоколот на Choukroun, елаборирани беа и неколку модификации:

L-PRF (Choukroun, 2004) леукоцитно и тромбоцитно збогатен фибрин е природен концентрат без додаток на антикогуланс или агенси за желатинирање, составен од тетра-молекуларна фибринска мрежа во која се вградени Leu 50%, клеточни концентрати на Tr повеќе од 95% како и стем-клетки**.** Понатаму, во текстот опишан беше неговиот протокол на добивање, макроскопскиот изглед на чепот, механичките и биолошките особености, физиологијата на неговото дејство во околното ткива како и неговото поле на примена согласно квалитативни особености.

A-PRF (Ghanaati, 2014)-елабориран беше неговиот протокол на изработка, како и промоција на концептот на помала брзина на центрифугирањето (LSCC- Low speed centrifugation concept), кој е причина за инкорпорирање повисок број Tr и Leu кои рамномерно се дистрибуирале низ целиот матрикс ослободувајќи сигнификантно повисоки концентрации на фактори на раст. Наброени беа позитивни особености на A-PRF во однос на ангиогенезата, како извор за коскен морфогенетски протеин- BMPs и при формирање екстрацелуларниот матрикс, а направена беше и компарација помеѓу квалитативно-биолошки особености помеѓу A-PRF и L-PRF тромбоцитните чепови од што произлегла и палетата на неговите индикациони полиња (препокривање ранливи површини, оголени корени, третман на MRONCH, презервација на алвеола и како една од компонентите на лепливата коска (sticky bone).

A-PRF+ по (Fujioca, Kobajashi, Miron, 2016), позната како модификација на A-PRF. Опишан беше протоколот на центрифугирање, повторно базиран врз споро-центрифугирачкиот концепт (LSCC)- со намалување на брзината, правопропорционално се намалува и g силата што доведува до униформното распределување на тромбоцитите низ фибринската решетка и консеквентно демонстрира највисоко ниво на ослободување фактори на раст.

Елаборирана беше и третата генерација тромбоцитни концентрати, како:

I-PRF (Mourao, 2015)–Liquid-injectable PRF-700 rpm/3min- оваа течна форма на PRF, исто така, беше развиена врз база на бавно-центрифугирачкиот концепт (LSCC) и таа е дел од материјалот и методот употребен во оваа студија. Образложени беа сите предности и недостатоци на овој комплетно автологен тромбоцитен концентрат, кој беше дефиниран како супериорна варијанта на PRP во однос на нивото на факторите на раст и времетраењето на нивното ослободување, како и во однос на концентрација на Leu и Tr. Објаснета беше манипулацијата, апликацијата и индикационите подрачја на I-PRF (препокривање на биоматеријалите-колаген мембрани), комбинацијата со автологни биолошки продукти- микс со коскен субституент во вид на sticky bone-(GBR), при добивање на PRF block, како и при локална апликација во мекото ткиво за

потенцирање на особеностите на тромбоцитно збогатениот фибрин во физиологијата на мекото ткиво, преку директна стимулација на регенеративните процеси.

Во кратки црти беше опишан и супернатантот **(CGFs)-концентрат на фактори на раст**, којшто заедно со I-PRF се две варијанти на еден ист принцип. Објаснет беше краткиот протокол на центрифугирање во времетраење од 2 min., каде е активирана само фазата на сепарација неопходна за добивање квалитетен плазма концентрат (фактори на коагулација и Tr), без започнување на коагулациската каскада.

Само накратко споменати беа **Titanium-PRF и PRF LYSATE** како алтернативни форми на тромбоцитните концентрати со свои специфични протоколи, индикациони полиња и биолошки карактеристики.

Микроскопскиот изглед на PRF беше објаснет како 3D фибринска мрежа која е изградена од тенки, еластични, зрели и густо полимеризирани фибрински влакна во кои се заробени мноштво клетки, предоминантно тромбоцити како и концентрати на фактори за раст и цитокини. Понатаму, во текстот беше дадено објаснување дека токму таа физиолошката/природна полимеризација на PRF, овозможува засилено заробување на циркулирачки цитокини, кои се ослободуваат само кога ќе се ремоделира 3D фибринскиот матрикс, на што се должи бавното, одложено, развлечено и во еднакви дози ослободување на GFs во период до 28 дена. На крајот беше донесен заклучок дека покрај тоа што тромбоцитниот фибрински концентрат-PRF содржи во себе тромбоцити, леукоцити и циркулирачки стем-клетки, тој истовремено е резервоар на голем број бавно - ослободителен/slow releasing (7,10, 21 до 28ден) фактори на раст/growth factors, цитокини и матрикс гликопротеини (thrombospondin-1), кои влијаат врз процесот на регенерација на меките и тврдите ткива стимулирајќи ја неоангиогенезата, фибробластната/остеобластната миграција, пролиферација и диференцијација како составен дел на wound healing-от, кој е централен концепт на хируруршката регенеративна наука. Се акцентираше и дека сета биолошка активност на PRF е резултат од неговите биолошки модификатори, пред сè Tr, заради алфа, густите и гликопротеински гранули кои ги содржат. Алфа гранулите се од најголемо значење за подобрување на "wound healing"-от, поради мноштвото фактори на раст и цитокини, кои во себе ги содржат:

- ✓ PDGF-BB - platelet derived growth factor –BB,
- ✓ TGF-β1- transforming growth factor-beta1,
- ✓ VEGF – vascular endothelial growth factor,
- ✓ IGF-1- insulin like growth factor,
- ✓ b-FGF- basic-fibroblast growth factor,
- ✓ EGF- endothelial growth factor,
- ✓ IL-1β- interleukin 1beta,
- ✓ IL-4- interleukin 4,
- ✓ IL-6- interleukin 6.

Повторно како заклучок беше изведено дека сите овие фактори на раст заедно со уникатното и бавно ремоделирање на 3D структурата на фибринската решетка (scaffold-

network) се одговорни за забрзаното заздравување на раната, а и дека целокупната биолошката активност на PRF во суштина беше претставена преку следниве процеси кои се случуваат во раната**: ангиогенеза, митогенеза, имуномодулација, реколонизација на рана, остеогенеза и заробување на циркулирачки стем-клетки.**

Целите поставени во овој научноистражувачки труд, беа базирани врз опсежните истражувања кои научниците во последниве три децении ги имале извршено во полето на биодинамиката и биокинетиката на PRF, како и неговото комлементарно, индуктивно и акцелераторно дејство врз физиолошките регенеративни процеси на мекото ткиво во текот на зараснувањето на раните, а тие се следниве:

1. да се докаже дека тромбоцитно збогатениот фибрин (PRF) е еднаква или приближно еднакво добра алтернативна тераписка опција како и (SCTG),

2. да се докаже дека PRF како промотор на неоангиогенезата, доведува до забрзана и подобра реваскуларизација на оперативното поле компарирано со (SCTG), а со тоа директно учествува во процесот на “wound healing” преку адекватното крвоснабдување-исхрана на новосоздадениот пародонтален атачмент апарат (комплекс) бидувајќи помош при периодонталното заздравување,

3. да се докаже дека едната од PRF перфомансите – имуномодулацијата е главниот “ виновник “ за кохерентно зараснување без инфламаторен испад,

4. да се докаже дека PRF како хируршки модалитет, преку стимулација на фибробластна/остеобластна пролиферација, миграција и диференцијација, дава стабилни и долгорочни резултати во однос на кератинизираното (меко) ткивно заздравување како составен дел од менаџментот на гингивалните рецесии,

5. да се докаже дека современите автологни биолошки мембрани (PRF) се економични, достапни во оптимални количини за разлика од SCTG, лесно манипулативни од хируршки аспект (поедноставни за апликација и подготовка), како и елиминација на постоперативниот дискомфорт - непостоење донор место, морбидитет.

2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

Во прегледот на литературата беа анализирани 27 студии од еминентни имиња во областа на истражувањето. **Anton Sculean et all.** во нивната студија врз 14 испитаници извршиле хистолошката евалуација на хистоморфометриските параметри, како: должина на епителните пролиферации (екстензии) во сврзното ткиво, бројот на новосоздадените крвни садови, како и густината на колагените влакна и имунохистохемиските анализи за детекција на различните интензитети на пребојување

на рецепторите за VEGF, CD31 и CD34. Резултатите од оваа студија, сугерирале на фактот дека при хистоморфометриската и имунохистохемиската евалуација на земениот примерок, заради биолошката компонента (факторите за раст и матрикс гликопротеините) која стимулира клеточна миграција, зараснување рана и ткивна регенерација, PRF резултирал со рана неоангиогенеза и рана ткивна матурација во однос на CTG. Слични истражувања спровеле и **Guiha et all.** Според нивните истражувања, графтот се васкуларизираше 7-от ден по операцијата. До крајот на втората недела, васкуларизацијата опадна за на 28-от ден, микроваскуларизацијата на графтот и флапот да биде речиси нормална. Во оваа студија, двете PRF и SCTG групи демонстрираа слична шема на васкуларизација во однос на бројот на новосоздадените крвни садови и зони на васкуларизација, 1 месец post opp. Во однос на епителните промени, биле добиени следниве резултати: дебелината на епителот во регииите третирани со CAF+ PRF бил сличен како кај тој со SCTG, со исклучок на должината на епителните екстензии, коишто кај PRF групата покажале значајно поголема длабочина во земените биоптични ткива 6 месеци post opp. Овие добро развиени епителни пролиферации во кератинизираниот епителен слој, биле причина за подобра резистентност кон надворешните механички дразби. Во рандомизираната клиничка студијата на **Eren G & Atilla G** која вклучила 22 испитаници со Miller I и II рецесии, била прикажана евалуацијата на клиничката ефикасност на тромбоцитно збогатениот фибрин-PRF комбиниран со коронарно позициониран флап- CAF, во третманот на локализираните гингивални рецесии. Вкупно 44 дефекти/рецесии биле третирани со CAF+PRF (тест група) или CAF+SCTG (контролна група, каде биле мерени и компарирани клиничките параметри за рецесии, пред и 6 месеци по третманот (мукогингивална периодонтална хирургија). Вредностите на RD и RW сигнификантно биле намалени по 6 месеци во двете групи ($p<0.001$), но разликите меѓу групите биле незначителни ($p<0.05$). Зголемена, но без сигнификантна разлика била вредноста на KTW во двете групи 6 месеци по интервенцијата. Вредноста на CAL се намалила во двете групи по 6 месеци, но немало статистички значајна разлика на оваа вредност меѓу групите, за разлика од податокот за зголемување на вредноста на PD во контролната група, а без промени во тест групата. Исто така, вредноста на GT сигнификантно била зголемена во двете групи во периодот од 6 месеци. Авторите извеле заклучок кој укажувал на можна нова реалност во периодонталната хирургија- локализираните гингивални рецесии Miller I и II, да можат еднакво успешно да се третираат со комбинацијата CAF+PRF компарирано со CAF+SCTG. Валоризација и компарација на периодонталните клинички параметри била целта на приказот на случај на авторите **Eren G, and Atilla G.** Резултатите укажале на комплетна коренеста препокриеност кај двата тераписки модалитети. Вредноста на RD сигнификантно била намалена во двете групи, но 1 год. постоперативно немало статистички значајна разлика меѓу двете групи. Во однос на вредноста на KTW, таа прогредиентно се зголемувала во контролната група во целиот временски период, но кај тест групата вредноста растела само до 3 месец постоперативно, а потоа тој резултат останал стабилен до крајот на 1-та година. Крајните вредност на KTW биле во прилог на контролната група. PPD немал сигнификантни промени кај тест групата, додека пак кај контролната група неговата вредност незначително пораснала. Умерен пораст во

вредноста на GT била забележана кај двете групи на крајот од постоперативниот период, но без сигнификантна разлика меѓу групите. И покрај лимитираниот број студии со хистолошка евалуација на PRF-графтираното подрачје и краткиот постоперативен период од 1 година, заклучокот на нивната студија бил дека употребата на CAF+PRF, може да биде прифатена како протокол за мекоткивни графтирања кај плитки рецесии. Во ревијалниот труд и мета анализата на **Rodas MAR et all.** анализирани биле 7 објавени студии, кои опфатиле вкупно 122 пациенти. Оваа мета анализа извршила евалуација на клиничката ефикасност на употребата на PRF (205 оперативни полиња) v.s. SCTG (203) во терапијата на Miller I и II рецесии на гингивата. По извршената квалитативна и квантитативна анализа на вредностите добиени 6 месеци follow up, прикажани биле следниве соодноси: единствен параметар кој покажал статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи, била вредноста на ширината на кератинизираната гингива (KMW,KAW,WKG) во корист на сврзно-ткивниот графт како последица од потенцијалот на конјуктивниот матрикс на автологниот графт, да поддржува миграција и клеточна адхезија забрзувајќи ја ткивната регенерација. Вредностите на GR, PPD и CAL покажале статистичка еднаквост помеѓу двете групи ($p \geq 0.05$) која била изненадувачко откритие што ги сменила парадигмите, и укажала на ветувачка иднина на употребата на PRF мембраните како алтернатива, односно замена на сврзно-ткивниот графт. Студиите кои содржеле хистоморфометриски анализи во однос на изгледот, дебелината и должината на епителните екстензии/пролиферации (rete peg lengths), во добиените вредности првиот месец постоперативно, не демонстрирале значајна разлика меѓу двете групи. Но, по 6 месеци, експерименталната (PRF) група, покажала повисоки вредности во однос на SCTG, што значело зголемена механичка резистентност на реципиент местото со PRF графт. Додека пак, студиите кои содржеле имунохистохемиски анализи на експресија на молекуларните маркери CD34 и CD31, докажале дека ангиогенезата и ткивната матурација настанала порано на местата третирани со PRF што, исто така, го објаснила раното намалување на болката. **Garzon HS et all.** во нивната слепа проспективна,,split-mouth" контролирана клиничка студија, извршиле компаративна дескриптивна и квантитативна аналитика на вредностите мерени на билатерални локализирани мукогингивални рецесии Miller I и II, на забите во долната вилица и тоа на 26 изолирани рецесии дистрибуирани по 13 на левата и 13 на десната страна од вилиците, со период на следење од 45 дена. Вредностите на GR и KTW не покажале сигнификантни разлики ниту во интра ниту во интеркомпарацијата меѓу групите. Единствена статистички сигнификантна разлика се добила за вредноста на GT(VSTT) во корист на контролната група, која укажала на долгорочни стабилни клинички резултати. Рандомизирана контролирана "split-mouth"клиничка студија на **Oncu E et all.** била изведена врз 20 пациенти каде анализата била извршена врз вкупно 60 дефекти/рецесии на заби во горна вилица. KTW и GT биле зголемени сигнификантно во двете групи од почетната точка до 6 месеци post opp, но вредностите на KTW биле поголеми во контролната група, а пак, вредностите на GT биле повисоки во екпериментална група. Во оваа студија и кај двете техники било добиено значајно подобрување на вредностите на CAL. Употребата на PRF довела до сигнификантно намалување на постоперативниот дискомфорт во однос на постоперативниот тек кај

испитаниците во SCTG групата. Целта на систематскиот ревијалниот преглед и мета анализата на **Miron RJ et all**. била компарација на перформансите на тромбоцитно збогатен фибрин (PRF)+CAF со други модалитети во третманот на коренско препокривање. Овој труд имал вклучено 17 RCTs- рандомизирани и проспективни контролирани клинички студии објавени во период од 2009 до 2019 год., со "follow-up" од 6 месеци. Употребата на PRF+CAF статистички сигнификантно ја зголемила вредноста на CAL, отколку примената на само CAF. Немало никакви сигнификантни промени во вредностите на KMW и PPD кај оваа техника. Споредувањето на PRF+CAF со CTG+CAF, резултирало со статистички сигнификантно подобри резултати на KTW и RC (коренско препокривање) во корист на експерименталната CTG група, но за вредностите на CAL и PPD исходот бил сличен помеѓу двете групи. При компарирањето меѓу овие две групи, авторите изнеле заклучок дека употребата на CTG примарно ја подобрува кератинизацијата на ткивата. Оттука, авторите извеле заклучок дека примената на PRF во комбинација со CAF, била валиден модалитет на третманот на гингивалните рецесии со доволна почетна ширина на KTW, како прелиминарен инклузионен критериум за избор на оваа техника. Компарација и евалуација на вредностите добиени со анализа и мерења на клиничките параметри, при третманот на поединечни и мултипни гингивали рецесии Miller I, со употреба на комбинација од хируршки техники биле цел на ревијалниот труд и мета анализата на **Mancini L et all.** во која биле анализирани 14 RCTs и опфатени 275 пациенти со вкупно 611 оперативни полиња. Резултатите на CAF-CTG v.s CAF+L-PRF, биле со незначително поголеми вредности на mRC, KTW и GT во корист на CTG групата кај поединечните рецесии. Оттука, авторите го извеле заклучокот дека L-PRF бил валиден супституент бидејќи неговото додавање го модифицирал мекоткивниот фенотип, но CTG сепак останал златен стандард во третманот на Miller I рецесии, пред сè заради неговиот прерогатив – промовирање на кератинизација на епителниот слој. Дистрибуцијата како и дескриптивна и нумеричка анализа на вредностите на примарните и секундарни клинички периодонтални параметри, во и помеѓу испитуваните групи, биле предмет на интерес на ревијален преглед и мета анализа на **Al Jasser R et all**. во која биле вклучени 10 рандомизирани контролирани клинички студии со акцент врз ефектите на PRF при третман на Miller I и II рецесии во компарација со конвенционалните хируршки процедури. Добиениот недостаток од статистички сигнификантни разлики во интра и интер-групното компарирање на добиените вредности, бил основа на заклучокот на нивниот ревијален труд, а тоа било дека PRF е компаративна алтернатива на CAF во третманот на Miller I и II гингивални рецесии. Процена на ефектот на втората генерација тромбоцитно-збогатен фибрин-PRF, употребен самостојно или во комбинација на други конвенционални материјали, во засилувањето на периодонталната регенерација била темата на ревијалениот труд на авторите **Madi M et Ahmed M. Elakel**, во кој биле опфатени 26 RCTs во периодот од 2009 до 2019 год. Добиените вредности покажале добивање на CAL, а редукција на PD при употребата на PRF во однос на другите техники. Наративниот преглед на авторите **Mijiritsky E et all.** преку сумирање на најинтересните трудови отпечатени во период од 1997 до 2020, претставувал споредбена квалитативна анализа на трите генерации автологни тромбоцитни коцентрати PRP, PRF

I CGFs при што овозможил ажуриран преглед врз нивната еволуција, клинички резултати и индикации како и нивните предности и недостатоци. PRF најчесто бил употребен во третирање на гингивалните рецесии, како самостојно средство или во комбинација со други материјали /графтови, во третирање на IBD и FL/FD, како и во синус аугментацијата при sinus-lift техниката. При употребата на PRF вредностите на клиничките периодонтални параметри биле сигнификантно подобрени. Позната била и неговата примена во дермалната аугментација. Во ревијалниот труд на **Miron RJ, Zucchelli G et all.** анализирани биле 39 хумани рандомизирани контролирани клинички студии заклучно со мај 2016 год., преку кои авторите се обиделе да ги прикажат сите клинички процедури во областа на стоматологијата, каде што се користел PRF, со цел детерминирање на регенеративниот/репаративниот потенцијал на PRF во подобрување на коскената и мекоткивна формација (IBDr, FDr, GR, GTR/GBR-socket preservation, Sinus lift augmentation/implant success rate). Авторите дошле до резултати дека во сите техники користени во периодонталната регенерација, PRF сам или во комбинација со други материјали, ја зголемувал вредноста на CAL, а ја намалувал на PPD, односно имал статистички супериорни резултати во однос на другите користени материјали. Четири студии компарирале CAF+PRF v.s CAF+CTG и тука не била пронајдена никаква статистички сигнификантна разлика во mRC. **Moraschini V et all**. во нивниот ревијален труд и мета анализа, ги евалуирале перформансите на PRF во однос на другите тераписки модалитети, при хируршки третман на Miller I и II гингивални рецесии. Резултатите од нивната мета анализа укажала дека употребата на PRF не ги подобрила добиените вредности на RC, KTW и CAL кај плитките гингивалните рецесии, во однос на другите модуси на хируршкиот пародонтален третман. Демонстрација на адитивните ефекти на L-PRF, употребен како додаток на хируршката техника CAF, при менаџирање на Miller I и II рецесии, била предмет на истражувањето во систематскиот преглед и мета анализата на **Panda S et all.** која вклучила 8 RCTs (паралелен и splith-mouth дизајн) со вкупно 167 пациенти и 470 со поединечни или мултипни гингивални дефекти со рецесија. Статистички сигнификантно зголемување на вредноста на GT била пронајдена кај тест групата, во третманот на поединечни рецесии. Позитивен тренд во смисла на зголемување на вредноста на KTW/WKG, но без статистичка сигнификантност, исто така, била пронајдена во тест групата, особено при третманот на поединечните рецесии. Употребата на L-PRF+CAF, била поволна хируршка варијанта на коренско препокривање кај Miller I и II поединечни рецесии, условена од адитивниот регенеративен потенцијал на L-PRF, бил заклучокот на авторите во оваа студија. Целта на статија на авторите **Rucha Sh et all.** била да се изврши преглед врз најновите сознанија за тромбоцитните концентрати, нивните клинички апликации, биолошки активности, различните технички модификации како и нивната оптимизација, со најголем акцент врз PRF, како хируршки биолошки адитив. Централно место имале биолошките механизми за засилување на способностите на PRF адитивите во процесот на регенерација и напредокот на PRF технологијата од неговите почетоци се до денес.Сите најнови научни достигнувања од областа на модификациите на протоколите за добивање на PRF, имале за цел максимално да го потенцираат биолошкиот ефект и клеточната активност индуцирана од факторите за раст. Авторите **Uraz A et all**. во нивната “splith mouth”

рандомизирана контролирана клиничка студија, опфатиле 15 пациенти со 106 букални гингивални рецесии, и извршиле квантитивна компарација на клиничките периодонтални параметри во и помеѓу тест (CAF+PRF-M) и контролните (CAF+e-MCTG) групи, на почетокот од студијата и по 6 месеци "follow up". При третманот на максиларните рецесии, двете групи резултирале со сигнификантна придобивка во однос на вредноста на CAL, 6 месеци post opp. ($p<0.05$), но без статистичка значајност во разликите помеѓу двете групи. Нотирано било и намалување на вредноста на PPD по 6 месеци, но повторно разликата во и помеѓу групите и за овој параметар била несигнификантна. Во однос на KTW, двете групи покажале сигнификантно зголемување на неговата вредност. Вредноста на RD/GR 6 месеци постоперативно, значајно се намалила во двете групи со статистичка сигнификантност внатре во групите и без значајност помеѓу групите. При третманот на мандибуларните рецесии се добиле следниве резултати: вредноста на RD покажала изразит пад, со статистичка значајност помеѓу групите. Во двете групи вредноста на KTW се зголемила, со тоа што тест групата била супериорна во однос на контролната, со значителна статистичка сигнификантност во разликата. Сигнификантно намалување на вредноста на GR била нотирана во двете групи, како и намалување на вредноста на CAL, но со сигнификантност само во компарацијата помеѓу групите (p=o.oo2). Заклучокот изведен од авторите во однос на предвидливоста и ефикасноста на нивните резултати, асоцирал промоција на еднаквоста помеѓу овие два модалитети, со сите свои предности и недостатоци. Рандомизираната клиничка студија на авторите **Kumar A et all**. која била изведена во периодот од 2013 до 2015 год., квалитативно и квантитативно вршела компарација, дескрипција и евалуација на ефектите, од употребата на автологните графтови PRF или CTG во конјукција со CAF, при третманот на Miller I и II гингивални дефекти. Во неа биле опфатени 36 пациенти со 45 локализирани максиларни букални рецесии. Во однос на вертикалната димензија на рецесијата VGR/RD најдобри резултати покажала CAF+PRF со 74,4% коренско препокривање. Статистички сигнификантно зголемување на вредноста на GT, имало во CAF+CTG. Сигнификантно намалување на вредноста на PPD била забележано кај тест групата, додека пак кај контролната група, промените биле несигнификантни. Исто така статистички значајна промена имало и во вредноста на CAL, во полза на експерименталната група (CAF+PRF) во 3-иот и 6-иот месец на постоперативните мерења. Подобрувањето на вредноста на KTW било присутно во сите групи, и било условено од тенденцијата на мукогингивалната граница да се реетаблира на својата оригинална позиција - демаркација на базалната коска со алвеоларниот продолжеток, кое водело кон добивка на кератинизирана мукоза. Врз основа на резултатите добиени во нивната студија, авторите се произнеле со мислење дека иако за CTG сè уште стои ставот "златен стандард", во третманот на овој вид рецесии, PRF не би требало да се смета за помалку од алтернативен материјал, особено во однос на придобивките за % CRC како и прифаќањето од страна на пациентот. Рандомизираната, контролирана, едностранo слепа "splith mouth" студија, на авторите **Shivakumar et all**. опфатила 10 пациенти (18-45 г.), со вкупно 20 рецесии, билатерално кај секој пациент по една. Целта на оваа нивна компаративна студија, била да изврши евалуација на ефектот на PRF како адитив на CAF, при третманот на изолирани билатерални гингивални рецесии Miller I и

II**,** преку компарација на вредностите на клиничките параметри, помеѓу двете техники. Сите групи покажале значајни подобрувања во вредностите на сите мерени периодонтални параметри, но без статистичка сигнификантност. Единствена статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи била утврдена за вредноста на GTh/MTh (дебелина на гингива/мукоза), 3 и 6 месеци постоперативно, и тоа во тест групата (1,58 mm) во однос на контролната група (1.31 mm), 6 месеци по интервенцијата. Во однос на вредностите на PPD, KTW и CAL, авторите не нашле значајни разлики помеѓу групите. Сублиматот на оваа студија, бил дека PRF како адитив на CAF техниката, дава супериорни резултати во однос на добивката на %CRC, но и додатни бенефити во однос на CAL и KTW вредностите, при третманот на овој вид гингивални дефекти. Евалуација на безбедноста и ефикасноста од употребата на L-PRF мембраните, како замена на CTG во третманот на гингивалните рецесии Miller I и II, со HGR/RD не помала од 3 mm, била предмет на истражување во студијата на авторите **Tunali M et all.** Во оваа студија изведена од јуни 2009 до август 2011, учество зеле 10 пациенти со вкупно 44 билатерални мултипни рецесии на соседни заби. Авторите сугерирале дека, L-PRF за овој вид рецесии поголеми од 3 mm, можел да биде алтернативен графт материјал, без потреба од дополнителна хируршка интервенција. **Collins R, J et all.** во нивната рандомизирана Split-mouth студија изведена врз 10 пациенти со локализирани поединечни Miller I и II гингивални рецеси во двете вилици, извршиле компарација на вредностите на GR(p=0.63), PPD(p=0.67) и GT/VSTT. Како заклучок го извеле следново: не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу вредностите на гореспоменатите клинички параметри при интергрупната споредба, односно помеѓу вредностите измерени во тест-(PRF+CAF) и контролната-(CTG+CAF). Во рандомизираната контролирана клиничка студија на **Sonam Mufti et all.** изведена на 32 поединечни Miller I рецесии, била извршена компаративна евалуација на клиничките периодонтални параметри (VGR, CAL, KTW/HKT (height of keratinized tissue) и VSTT/TKT (thickness of keratinized tissue) во и помеѓу тест групата 16 гингивални рецесии третирани со (PRF+CAF) и контролната група 16 изолирани рецесии подлегнати на хируршки третман со (CTG+CAF). Сигнификантни промени биле добиени во вредностите во тест (PRF+CAF) групата во смисла на зголемување на вредностите на CAL, KTW/HKT- height of keratinized tissue и VSTT/TKT, додека пак, во истата група добиле намалување на вредноста на VGR. Во контролната (CTG+CAF) немало статистички значајна промена на вредностите на CAL и KTW/HKT, но била најдена сигнификантна промена во правец на зголемување на вредноста на VGR и VSTT/TKT. При интер-групната компарација, сигнификантна промена имале само вредностите на CAL и VSTT/TKT. Евалуација на влијанието на бројот на употребените PRF мембрани во однос на добиените вредности на клиничките периодонтални параметри, било предмет на истражувањето кои го извеле **Culhaoglu R et all**. во нивната рандомизирана контролирана клиничка студија, спроведена врз 22 испитаника со 62 изолирани поединечни Miller I рецесии во двете вилици. Била изведена компаративна евалуација на добиените вредности, на клиничките периодонтални параметри 1, 3 и 6 месеци постоперативно. Вредноста на VGR/GR била слична кај сите групи 1 месец постоперативно. Во целиот период постоперативно, вредноста на PPD/PD била слична кај сите групи без статистички сигнификантна

разлика (p>0.05). Зголемувањето на вредноста на KTT/VSTT била сигнификантно поголема (p<0.05) во контролната група во 3-от и 6-от месец постоперативно отколку во тест групите. Додека пак, вредноста на KTW била статистички сигнификантно зголемена во контролната група 3 месеци постоперативно, а пак 6-тиот месец постоперативно, значително зголемување се појавило и во тест-група 1, каде биле користени 2 слоја PRF мембрана. Иако иницијално вредноста на CAL била слична во сите групи, повисоки вредности на крајот на испитувањето се добиле во контролната CTG група и во тест-група 2, каде се користеле 4 слоја на PRF мембрана. Авторите **Macedo lunes, C, T et all.** во нивната Split-mouth рандомизирана клиничка студија изведена на 14 пациенти, извршиле евалуација на успехот на коренското препокривање, преку компарација на вредностите на периодонталните параметри мерени пред и постоперативно, при употреба на двата оперативни мукогингивални хируршки модалитети PRF v.s. CAF, во третмананот на билатерални максиларни Miller гингивални рецесии. Авторите не наишле на сигнификантни разлики во вредностите на GR/RD, PPD/PD, CAL и GT помеѓу групите, мерени постоперативно. Статистички значајна разлика била утврдена само во вредноста на KTW и тоа во групата подлегната на третман со PRF. Додека пак, вредностите на GR/RD/VR сигнификантно и сукцесивно се намалувале во двете групи во постоперативниот период при што пониски вредности биле нотирани кај CTG групата испитаници. Систематскиот ревијален труд изграден од повеќе рандомизирани клинички студии, изведени на вкупно 390 пациенти (606 изолирани рецесии) на авторите **Amine K et all**. ја прикажал клиничката ефикасност на алтернативните методи во хируршкиот третман на Miller I рецесиите, преку компарација на добиените пародонтални вредности, при употреба на различни материјали со ист метод на работа-CAF оперативен модус. Еден од алтернативните материјали бил и PRF автологно тромбоцитниот концентрат комбиниран со CAF. **Ucak T, O et all.** во нивната контролирана рандомизирана клиничка студија која вклучила 72 испитаници поделени во две групи, тест и контролна, каде извршиле клиничка евалуација на влијанието на течниот/инјекционен i-PRF во хируршкиот третман на Miller I рецесиите, преку компарирање на вредностите на некои од периодонтални клинички параметри. Добиените резултати укажале на статистички сигнификантно намалување на вредноста на GR/RD и значајно зголемување на KTW кај испитаниците во тест групата. PRF- како адјувант, бил главен фокус на иследувањата кои ги извршиле авторите **Keceli G, H et all.** Во нивната рандомизираната паралелна контролирана клиничка студија било изведено евалуирање на адјувантниот ефект на PRF во третманот на Miller I и II букални рецесии, преку компарирање на вредностите на периодонталните параметри мерени пред и постоперативно во двете групи. Сличните предоперативни вредности на VR и CAL во двете групи, статистички значајно се намалиле (P<0.001) постоперативно без интергрупни сигнификантни разлики. Вредноста на PPD не покажала речиси никакви промени ниту пред и постоперативно, во меѓугрупното или интрагрупното компарирање. KTW сигнификантно се зголемила (p<0.001) во двете групи 1 месец постоперативно, но во понатамошните временски период, нејзините вредности останале стабилни. Никаква инергрупна сигнификантност не била нотирана во целокупниот временски период. Вредноста на TT покажала статистичка сигнификантност во

нејзиното зголемување (p<0.001) при компарирање помеѓу групите како и значајно зголемување на самите вредности на TT(p<0.05) во тест групата. Следствено на добиените резултати, авторите добиле заклучок дека PRF како помошно средство, незначително го зголемувал ефектот на веќе општоприфатен златен стандард CAF+CTG, со исклучок на предноста во однос на зголемување на вредноста на TT(tissue thickness) кај групата во која е користен и PRF.

3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

Во докторската дисертација беа презентирани следниве хипотези:
Хипотеза 1: PRF е еднаква или приближно еднаква алтернативна замена на CTG во третманот на Miller I и II рецесиите;

Хипотеза 2: Предностите и недостатоците на PRF, евалуирани од аспект на cost-beneffit спрегата, недвосмислено укажуваат на неговата апликативна вредност како примарен модалитет на третман, во сите случаи на плитки мекоткивни рецесии, со KTW ≥2.5 mm, RD≤4 mm и GT ≥1.5 mm.(0.8 mm);

Хипотеза 3: Акцелерацијата на ткивното зараснување (wound healing) по употребата на PRF во третманот на локализирани гингивални рецесии, водена е од васкуларниот одговор (рана неоангиогенеза и реваскуларизација) - модусот на кој PRF ја регулира ткивната регенерација;

Хипотеза 4: Преку потенцирање/зајакнување на мекоткивното и коскено зараснување (wound healing), во кое есенцијална улога има васкуларизацијата на графтираното подрачје, PRF има непосредна улога и во предвидливоста за долготраен успех и стабилност на графтот, а со тоа станува потенцијален графтинг-материјал, во третманот на гингивалните рецесии;

Хипотеза 5: Имуномодулаторниот ефект на PRF, значително го намалува степенот на постоперативната инфламација во зоните третирани со овој автологен концентрат.

.

4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

Оваа кохортна проспективна студија беше изведена на Клиниката за орална хирургија и имплантологија, при УСКЦ ″Св. Пантелејмон”-Скопје во соработка со Институтот за патолошка анатомија-Скопје.

Централниот концепт на оваа студија, PRF-втора генерација тромбоцитно збогатен фибрин, беше предмет на истражувањето во овој труд, во кој преку испитување и компарирање на добиените вредности на клиничките параметри и резултатите добиени

од хистоморфометриските и имунохистохемиските иследувања, при хируршкиот третман на локализираните гингивални рецесии (Miller 1 и 2) со апликација на тромбоцитно збогатен фибрин (PRF) споредбено со субепителијалниот сврзно-ткивен графт (SCTG)-gold standard, би утврдиле и докажале дека PRF е еднаква или приближно еднакво добра алтернативна замена на SCTG, во третманот на Miller I и II локализирани гингивални рецесии.

4.1. МАТЕРИЈАЛ

Оваа студија вклучила 60 испитаници (мажи и жени) индицирани за мукогингивална хируршка корекција на гингивална рецесија, со комбинација од две техники:(CAF+PRF)-тест група и (CAF+CTG)-контролна група. Пациентите беа селектирани во однос на претходно утврдени инклузиони, локални и општи ексклузиони критериуми. Сите пациенти потпишале анкетен прашалник како и формулар за информирана согласност (Inform consent), согласно Хелсиншката декларација (1998/2008-ревидирана) и истовремено биле запознати со протоколот на студијата, кој претходно бил одобрен од Етичката комисија на институцијата. Протоколот, покрај појаснување на целата постапка, содржеше и објаснување на предоперативни подготовки/Etiotropic Phase (иницијална терапија-фаза 1), неколку седмици предоперативно во неколку наврати беше извршена механичка деконтаминација/дебридман на средината, чистење меки и тврди наслаги и обработка на пародонталните џебови (Scalling and Root Planing-SRP). Забите индицирани за хируршка интервнција беа механички чистени со абразивна паста, а потоа полирани со гумички и беше даден совет за правилно одржување на оралната хигиена (четкање на забите-модифицирана Stillman техника). Беа отстранети евентуалните предвремени контакти (трауматолошка оклузија) и беше извршена едукација во однос на елиминација на лошите навики - етиолошки асоцирани со рецесијата. Непосредно пред интервенцијата пациентот ја плакнеше устата со 10ml/0.05% cetylpyridinum chloride, а однадвор беше пребришуван со 10% (Betadine-povidone iodine). Постоперативниот протокол се состоеше од: антибиотик Tbl/Metronidazole a 400 s:3x1 кој беше ординиран 3 дена пред интервенцијата, а по завршувањето, уште следни 7 дена. Беа дадени инструкции за одржување на оралната хигиена: држење ладно во предел на оперираното подрачје во траење од 48 часа, како и ладна, течна и кашеста храна во текот на првата недела. Заради тешкотии (болка) во одржување на оралната хигиена, во првите 2-3 недели по интервенцијата, беше препорачано да не се четкаат забите во третираното подрачје, туку само да се врши испирање со хемиски агенси/антисептик (cetylpyridinum chloride 0.05% 2,3 x 1 мин.), во времетраење од 2 недели, а забите во оперативното поле пациентите ги чистеа нежно со котон пелети. Четкање со Ultra Soft Brash беше препорачана по истекот на првиот месец. За контрола на болката беа ординирани NSAIDs-нестероидни антиинфламаторни лекови по потреба, како и 1 час пред интервенцијата. Исто така, беа ординирани и Vit D3 a 2000 IE s;1x1, во времетраење од 4 до 6 месеци.

Испитаниците беа поделени во две групи: контролна група третирана со (SCTG) и испитувана/тест/експериментална група третирана со (PRF) и кај секој еден од нив, поединечно му беа изведени клинички и параклинички иследувања, во точно пропишаните временски термини. Од варијациите на тераписките модалитети, оваа студија опфаќаше интервенирање во зоната на поединечните рецесии, со дизајн на коронарно позициониран флап (CAF- coronally advanced flap) во full-spit-full техника во комбинација со:

1. CAF + сврзно ткивен графт (SCTG – subepithelial connective tissue graft);
2. CAF + II генерација на тромбоцитно забогатена плазма, A-PRF и I-PRF (Choukroun & all, 2004)

4.2. МЕТОДИ

4.2.1. Хируршки протокол

4.2.1.1.CAF- coronally advanced/displaced/positioned flap)

Во ова поглавје од текстот беше опишан дизајнот на CAF по методот на de Sanctis & Zucchelli, 2000 год., при што во коронарно-апикален правец беше добиен трапезоиден парцијално дебел флап во *split-full-split* техника. Подигнувањето на флапот во парцијална дебелина во пределот на папилите овозможувал зачувување на дебелината на ткивото, а латерално од апексот се создававале услови за олеснување на коронарно поставување на флапот, но исто така, на овој начин се овозможувало и зачувување на периосталните структури како и стабилност на флапот по репозиционирањето. Коронарното репозиционирање на флапот кое е еден од факторите за понатамошното успешно коренско препокривање беше обезбедено со елиминирање на сите мускулни инсерции во дебелината на флапот, кои се причина за негова тензија. Ова се изведуваше со скалпел под самата слузокожа, со движења кои беа паралелни со надворешната површина на мукозата, т.н. површински инцизии-(superficial incisions) како и со длабоките инцизии (deep incisions) кои беа над периостот, а паралелни со коската, во латерален и мезијален правец од апексот на забот како и каудално, со цел добивање на што поголема мобилност на флапот. На овој начин беше добиен split-full-split – флапот како и реципиент местото, односно васкуларно сврзно-ткивното лежиште, каде ќе се постави еден од автотрансплантантите/графтови. Понатаму во текстот беше дискутирано за значењето на иницијалната дебелина на флапот која е предвидлива варијабла за долготрајното одржување на постигнатата коренска препокриеност како и за фактот дека токму таа почетна дебелина и дизајнот на флапот влијаат врз микроциркулацијата на сврзното ткиво. Сугерирано беше дека тензијата е обратнопропорционална со намалувањето на рецесијата и дека ослободување на флапот, односно флап без тензија е еден од круцијалните фактори во периодонталниот хируршки третманот на гингивалните рецесии. Експонираната коренска површина беше механички обработена со грејс кирети (Gracey Curretes), а потоа и со дијамантски борер.

Беше извршено кондиционирање со 24% EDTA во времетраење од 2 min., а потоа беше извршено и третирање со концентриран раствор на Doxycycline (2 min.).

4.2.1.2. SCTG-subepithelial connective tissue graft

Во овој дел од текстот беше објаснето харвестирањето/земањето на сврзно-ткивниот автографт по апликација на анестезија (3% Scandonest во вид на плексус анестезија, со помош на карпул шприц) од палатиналната страна на пациентот со скалпел бр.15. Примарно донор место за харвестирање на графт за третман на рецесиите беше делот од палатумот од вториот премолар до вториот молар, со акцент врз квалитетот бидејќи lamina propria содржи помалку масно и жлездено ткиво, а превалентно е присуството на матуриран колаген со густи колагени влакна. Дебелината на CTG, беше во рамките на 1.0-1.5 mm. SCTG беше харвестиран со 1, 2 или 3 инцизии или како FGG со 4 инцизии, кој потоа беше деепителизиран, отстранувајќи 1-2 mm епител, исто како и FGG земен од (tuber maxillae), кој пак го земавме со елипсовидна инцизија зад туберот на максилата, а потоа беше засечен на средината од внатрешната страна, за да се добие поголема ширина. Добиените ранливи површини (палатинално или во регијата на tuber maxillae) – донор места, беа секундарни оперативни полиња и примарни причини за болка, крвавење и постоперативен дискомфорт. Тие кај FGG беа препокриени со некоја од колагените мембрани, Gelastip, Solcoseryl, PerioPac, PRF мембрана/фибрински завој (PRF enriched palatal bandage) и преку нив се поставија W сутури со техника на заклучување. Додека пак кај SCTG, епителот на палатиналниот флап од донор местото, беше интимно налегнат врз периостот за да се намали големината на крвниот коагулум и да се постигне реваскуларизација на ткивото. Заради овие причини, контраиндицирано беше поставување на поединечни сутури, поради појава на дехисценција и некроза на флапот, затоа беа поставени гореспоменатите W сутури. Позиционирањето на SCTG беше изведено со негова екстензија над CEJ граница најмалку за 3 mm и минимално мезиодистално. Можноста да се остави SCTG експониран 1/3 па дури и ½, како негова предност, дозволува флапот во услови на недостаток од ткиво или тензија, да не се позиционира премногу коронорно, за разлика од PRF- кој изискува коронарно поставување на флапот максимум 1 mm над CEJ- поради побрзата ресорпција на експонираниот. Автографтот понатаму беше фиксиран со ресорптивен конец Vicryl (5-0) со поединечни сутури или хоризонтален душек шав за соседното меко ткиво апикално и вертикален душек сутура за деепителизираните папили.

4.2.1.3 A-PRF – Advanced platelet-rich fibrin

Со венепункција беа колектирани 20 ml венска крв од антекубиталната вена користејќи го Vacutainer системот, во 2 стерилни пластични со стакло обложени вакуум патентирани епруветки (A-PRF), без антикоагуланси или цитрати. Целата манипулација беше брза, и веднаш по земањето крв, епруветите се центрифугираа според протоколот на Dr. Choukroun од 2004 год. кој се карактеризира со помала брзина на центрифугирање, но подолго време (1300rpm/8min), во специјално дизајнирана центрифуга-BIOBASE LC-H4K, Biobase, Jinan, Shandong, China. По завршување на центрифугирањето епруветите беа поставени на лабораториски сталак, а потоа беа оставени да отстојат 5 min. отворени

и покриени со газа. Со анатомска пинцета беа извадени добиените 2 фибрински чепа од епруветите, потоа со хируршка ножица им се отстрани долниот црвен дел и беа оставени само тие делови од нив, кои беа најблиску до buffy coat-от (делот од 1 mm-најбогат со Tr). Понатаму манипулацијата беше мануелна (истиснување на серумот се вршеше рачно на газа и ако имаше потреба се превиткуваа мембраните) или механичка каде беше користен PRF-box-от, при што двата добиени тромбоцитни чепови беа ставени на металната решетка и беа потиснати со друга рамна метална плоча за да се истисне серумот, со што на плочката останууваа залепените мембрани. Вака добиените мембрани беа превиткани за да се добие потребната дебелина од 2 mm, но само ако реципиент местото беше поголемо, односно ако не можевме да ја постигнеме саканата дебелина, само со нивно позиционирање една врз друга. PRF-мембраната при нејзиното позиционирање во сврзно-ткивното реципиент лежиште, беше поставена коронарно најмногу 1 mm над CEJ, и поради евентуалната ресорпција на експонираниот PRF, таа целосно беше покриена со флапот. Мембраните беа поставувани една врз друга (ако имавме доволна дебелина) и заради нивното атхезивно својство, тие не беа сутурирани, туку нежно беа фиксирани под мезио-дисталните граници на реципиент местото, кои претходно внимателно во ширина од неколку mm, ги одвоивме од својата основа, во ниво над периост. На овој начин PRF-мембраните беа практично "заглавени" во апроксималните граници на своето лежиште.

Репозиционирањето и сутурирањето на флапот над двете варијанти на автологни графтови беше извршено идентично. Флапот беше позициониран коронарно и неговиот маргинална ивица завршуваше на емајлот, односно 1 mm или колку може покоронарно над емајлово-цементната граница. Најдобри клинички резултати во однос на коренската препокриеност беа добиени кога по подигнувањето на флапот, тој налегнува пасивно и слободно (пасивно адаптиран) врз експонираните забни корени или мембрани. Така прилепениот флап беше сутуриран со нересорптивен конец Polypropilen (5-0) со хоризонтална sling suture (едностранa, двостранa или модифицирана) поединечно околу секој заб со рецесија, како и со поединечни сутури за соседното меко ткиво и претходно деепителизираните интердентални папили. На крај беше аплициран нежен притисок индиректно/однадвор врз оперативното поле во траење од 3 мин., со цел намалување на дебелината на крвниот коагулум. Во овој дел од хируршката процедура беа имплементирани принципите на флап без тензија.

4.2.1.4 I-PRF – Injectable platelet-rich fibrin

Liquid-injectable PRF беше добиен со центрифугирање на 20 ml венска крв по протоколот на Dr.Choukroun-2004, на 700 rpm/3min во специјално дизајнирани за овој протокол, пластични туби без никаква облога, I-PRF епрувети. По завршеното центрифугирање на двете I-PRF епрувети, во нивниот горен дел беше забележана светло-жолта течност, т.н. супернатант, која беше аспирирана, и искористена како инјектабилна форма на тромбоцитен концентрат. Овој вид течен концентрат го бевме употребиле на крајот од интервенцијата, по сутурирањето на флапот, на начин што во неколку наврати во околното ткиво, во непосредна близина на флапот, беа изведени нежни убоди со

истовремено депонирање мали количини од концентратот. Ова депонирање беше направено со игла, со мал промер, мезијално и дистално од флапот во околното ткиво, како и врз базата на двете папили на третираниот заб. На овој начин ние повторно внесовме концентрирани количини на фактори на раст, кои дополнително ќе го потенцираат и забрзаат "wound healing-от" на ткивото, што е резултат од биолошките особености на оваа генерација тромбоцитни концентрати, преку манифестирање на своето ангиогенетско, регенеративното и антиинфламаторното дејство. Сосем на крајот, со остатокот од I-PRF-от, нежно беше проплакнато целото оперативно подрачје (флапот и сутурите).

4.2.2. Клинички иследувања

4.2.2.1. Клинички периодонтални параметри

Во оваа студија, нотификацијата на клиничките параметри беше изведена во 3 мерни времиња: нулта време – 1 ден предоперативно, второ време – 1 месец постоперативно, трето време – 6 месеци постоперативно.
Беа мереа следниве клинички периодонтални параметри:

1. длабочина на рецесија (GR/GD/VGR-растојанието од емајлово-цементната граница-CEJ до ивицата на маргиналната гингива),
2. длабочина на пародонтален џеб (PPD/ –probing pocket depth / PD- pocket depth) - растојанието од ивицата на маргиналната гингива до дното на пародонталниот џеб),
3. клиничка загуба на припојот/ аттачментот (CAL – clinical attachment loss) (CAL=GR+PPD)-растојанието од CEJ до дното на пародонталниот џеб),
4. ширина на кератинизирана гингива (KAW- keratinized attachment width/ KMW- keratinized mucosa width/ WKG- width of keratinized gingiva)-растојанието од ивицата на маргиналната гингива до мукогингивалната граница-MGJ) по Lang & Löe,
5. биотип на гингива (тенок ≤ 1.5 или дебел ≥ 2.5) по Ocshenbien & Ross (TRAN technique- transparency of the periodontal probe)

6. дебелина на гингива (GT- gingival thickness)-растојанието од површината на гингивата до површината на коската мерена во mm) TGP-transgingival probing/bone sounding (Vandana et Savitha)

Мерењата на GR, CAL, KTW и PPD беа изведени со помош на William's градуирана пародонтална сонда (Hu Freddy, Chicago, IL, USA) со заоблен врв, со последователни градации на милиметрите почнувајќи од 1, 3, 5, 7 и 9 mm. Мерењата пак на GT беа изведени по пат на транс-гингивално мерење-TGP-transgingival probing/bone sounding (Vandana et Savitha) и беше мерена со ендодонтски проширувач #15 со гумен стопер. Гингивалниот биотип беше евалуиран неинвазивно со директна визуелна процена

(TRAN technique- transparency of the periodontal probe) со пародонтална сонда која беше поставена под маргиналната гингива паралелно со средина на лицето (midfacial aspect), и беше извршена процена врз база на нејзината транспарентност (сенката, контурата на сондата).

4.2.3. Параклинички иследувања

4.2.4.1. Хистоморфометриските анализи

Хистоморфометриските анализи беа изведени 1.5 месец постоперативно, при што со Micro-gum punch беше земен биоптичен материјал со промер од 2 mm од средниот дел на графтираното место, на растојание од 2 mm од маргиналната гингива. Земениот материјал на Клиниката за орална хирургија беше ставен во стерилен шприц наполнет со физиолошки раствор и беше транспортиран и анализиран на Институтот за патолошка анатомија за понатамошна дескриптивна хистоморфометриска анализа. Сите земени ткивни пресеци во следните 24 часа, беа фиксирани со 10% раствор на формалин/формалдехид, по што беа процесирани во автохникон од каде беа носени во апаратот за калапење. По дехидратацијата, примероците беа вградени/вкалапени во парафин во буко-лингвална насока колку што е возможно поперпендикуларно во однос на површината. Со микротом беа добиени пресеци со дебелина од 5µ кои се колектираа секвенционално, и беа поставени на лабораториски стаклениа. Сите пресеци беа пребојувани со Hematoxylin/eosin (HE-боење) и Masson,s trichrome(M&T) пребојување, за на крај преку софтверот Lucia да се одредуваше:

1. должина на епителни пролиферации/екстензии (rete peg length) и
2. број на новосоздадени крвни садови во однос на околното видно поле.

4.2.4.2.Имунохистохемиски иследувања

Во оваа студија, пресеци со големина од 5µ беа сукцесивно екстрахирани од харвестираниот ткивен примерок и понатаму беа подложени на имунофлуоресцентното пребојување (имунохистохемија). Ткивните примероци кои ние ги земавме беа фиксирани во 10% неутрален пуфериран формалин. Пресеците од ткивото фиксирано во формалин и вкалапено во парафин подлегнаа на претретман - постапка за депарафинизација и хидрација којашто се врши во соодветен апарат за топлинско индуцирање за разоткривање на епитопите (HIER), на површината на целните клетки во фиксираното ткиво. Парафинизираните ткива, калапи кои претходно беа фиксирани во формалин се сечеа со микротом во дебелина од 5 микрони (максимум) и беа поставувани на предметни (полилизински стакла) кои се користеа специјално за имунохистохемиските боења. Тенкиот пресек исечен на микротомот беше поставен во врела вода на 59оС, на чија површина пресекот пливаше, а потоа се аплицираше на самата површината на стаклениото. Вака добиените стакла со парафинизирано ткиво беа поставени во термостат добро да се исушат и депарафинизираат, на темепература од 59оС, 20 часа. Откако беше завршена постапката на депарафинизација во термостат, стаклата беа наредени на соодветни држачи и потоа се потопија во двете кадички на

апаратот. Кадичките беа исполнети со дестилирана вода во која се става Target Retrieval solution (low (ниска) ph или high (висока) ph, во зависност од антителата кои се аплицираат), кој беше разреден x 50. Имунохистохемиските методи се базираа врз откривање на одредени супстрати во клетките и ткивата, преку утврдување на нивните антигени особини. За докажување на антигените се користеа антитела кои се врзуваа со антигенот и на тој начин го докажуваа нивното присуство.Се користеше имуна реакција кога на примарното антитело му беше додадено антитело против него, врзано со боја која се ослободуваше со ензимска реакција, а анализата беше изведена на светлосен микроскоп. При оваа метода се користеа анимални моноклонални и поликлонални антитела за детекција на VEGF-васкуларен ендотелијален фактор за раст (поликлонално антитело Alexa fluor-rabbit 568 antibody (VEGF); CD31(моноклонолно антитело Alexa fluor-mouse 635 и CD34 (моноклонално антитело Alexa fluor-mouse antibody), кои се инкубираа на темно во траење од 1 час, со исклучок на CD34 моноклоналното антитело. На овој начин беше извршена процена на степенот на васкуларизацијата 1.5 месец постоперативно во двете групи, која беше визуелизирана со флуоресцентна микроскопија (Zeiss Axio Observer, Jena, Germany) со зголемување од x10, x20, x30 и x40.

1.VEGF- е значаен сигнален протеин и потентен стимулатор, односно моќен индуктор на ангиогенезата in vivo, и специфичен митоген на ендотелните клетки in vitro. Тој е главен регулатор на формирањето на крвните садови во текот на ембрионалниот развиток, но и во физиолошките процеси кај возрасните (зараснување рана). Поради овие причини тој силно беше изразен во текот на стадиумите на заздравување при периодонталното заболување

2.CD31 познат како Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule –1,(PECAM– 1) е површински клеточен адхезивен молекуларен маркер, кој игра важна улога во адхезијата на ендотелните клетки со леукоцитите.

3.CD34 - е молекуларен маркер на ендотелната пролиферација во текот на ангиогенезата. Тој е силно гликосилиран трансмембрански гликопротеин-сиаломицин кој се однесува како пан-ендотелијален маркер во васкуларната физиологија, експресиран на слободната површина на непролиферирачките обложувачки ендотелни клетки на крвните садови и капиларите, функционирајќи како про-адхезивен лиган (рецептор-протеин) асистирајќи на детерминираното движење на хематопоетските стем-клетки (HSC) и на ендотелијалната клеточна миграција во текот на васкуларната формација.

4.2.3. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows.

Анализата на квалитативните серии беше анализирана како односи, пропорции и стапки, а добиените резултати беа прикажани како апсолутни и релативни броеви.

Квантитативните серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности и перцентили), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка).
Pearson Chi square, Fisher exact test и Fisher Freeman Halton test беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени серии со квалитативни белези во групите на испитаници. За споредба на пропорциите беше користен Difference test.
Разликата меѓу дихотомните зависни варијабли кај два или повеќе зависни примероци беше одредувана со McNemar's test, Cochran's Q test и McNemar-Bowker Test согласно поединечните карактеристики на секој од параметрите од интерес.
Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на испитуваните серии со нумерички белези.
Два, односно повеќе независни нумерички серии со неправилна дистрибуција на фреквенциите беа анализирани со консеквентно Mann Whitney U тест односно Kruskal Wallis H test.
Анализата на два и повеќе зависни нумерички варијабли беше правена со Friedman test и Wilcoxon signed rank test. Корекцијата со Bonferroni беше користена за одредување ниво на сигнификантност со цел избегнување тип 1 грешка.
За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p<0,05$.

5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Анализата според генералните карактеристики на примерокот се однесуваше на дистрибуцијата на пациентите од двете групи според 4 селектирани параметри, и тоа: пол, возраст, пушачки статус и коморбидитети.

5.1. ПОЛ

Анализата на пациенти со поставена клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија според пол како и на односот помеѓу половите (мажи/ жени) беше направена за пациентите од примерокот во целина како и за секоја од двете групи (CAF+PRF / CAF+SCTG) поединечно.
Во целиот примерок на истражувањето - 60 (100%), вкупниот број пациенти од **машки,** односно од **женски** пол изнесуваше консеквентно **34 (56,67%)** vs. **26 (43,33%)** со **однос помеѓу половите од 1,3:1** и **без сигнификантна разлика во нивната процентуална застапеност.**
CAF+PRF - 24 (80%) vs. 6 (20%) со однос помеѓу половите мажи:жени=4:1
CAF+SCTG - 10 (33,33%) vs. 20 (66,67%) со однос помеѓу половите мажи:жени=1:2.
Утврдена беше **сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и група (CAF+PRF / CAF+SCTG) на која и припаѓаат за $p=0,0003$, во прилог на**

сигнификантно помалку пациенти од женски пол во испитуваната група CAF+PRF- 20%.

5.2 ВОЗРАСТ

Приближно 90% од светската популација до 60 годишна возраст, имаат најмалку еден заб со рецесија до 1 mm, а пак дистрибуцијата на рецесиите поголеми од 3 mm изнесува околу 40% од целокупното население.
Во целиот примерок на пациенти со клиничка индикација за мукогингивална хируршка корекција на изолирана гингивална рецесија **просечната старост** изнесуваше **39,37**±10,40 години со мин./мак. од 20/ 60 години и **75% пациенти помлади од 44,5 година.**
Просечната старост на пациентите во групата **CAF+PRF (испитувана група)** изнесуваше **41,30**±8,33 години со мин./мак. од 29/ 55 години и 50% пациенти на возраст ≤39.
Во групата **CAF+SCTG (контролна група)** просечната возраст изнесуваше **37,43**±11,96 години со мин./мак. возраст од 20/ 66 години и 50% пациенти на возраст ≤ 38 години.

Анализата **не укажуваше на сигнификантна разлика помеѓу двете групи** (CAF+PRF / CAF+SCTG) во однос на возраста на пациентите за Z=1,789; **p=0,0736.**

5.3 ПУШАЧКИ СТАТУС-(не повеќе од 10 цигари на ден)

Целиот примерок на пациенти како и секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) беа анализирани во однос на пушачкиот статус на пациентите.
Пушењето во најголем број студии е вметнат како ексклузионен критериум бидејќи познат е фактот дека пушачите имаат алтериран ткивен одговор и дека никотинот врши интерференција во иницијалната ткивна регенерација, односно го отежнува ткивното зараснување, генерално.
Во целиот примерок на пациенти **10 (16,67%)** беа пушачи. Во испитуваната група на пациенти третирани со тромбоцитно збогатен фибрин - CAF+PRF пушачи беа само **3 (10%),** додека во контролна група на пациенти третирани со субепителијален сврзно-ткивен графт - CAF+SCTG позитивен пушачки статус имаа **7 (23,33%).**
Немаше сигнификантна асоцијација на пушачкиот статус на пациентите и групата на која и припаѓаат (CAF+PRF / CAF+SCTG) за p=0,1658.

5.4 КОМОРБИДИТЕТИ кои влегуваат во (ASA I и ASA II)

Пациентите од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) беа анализирани во однос на отсуство/ присуство на коморбидитети.
Во групата CAF+PRF (испитувана група), односно во групата CAF+SCTG (контролна група) со присуство на коморбидитети беа консеквнтно **5 (16,67%) vs. 6 (20%)** пациенти.

Немаше сигнификантна асоцијација на присуството на коморбидитети во групата на која и припаѓаат пациентите (CAF+PRF / CAF+SCTG) за : X^2=0,111; df=1; p=0,7386. Најмногу посочени коморбидитети беа регулирани хипертензија и хипотиреоидизам.

5.5 КЛИНИЧКИ ПЕРИОДОНТАЛНИ ПАРАМЕТРИ

5.5.1. PPD/PD -длабочина на пародонтален џеб

Длабочината на пародонталниот џеб (PPD) претставува растојание од ивицата на маргиналната гингива до дното на пародонталниот џеб и беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски периода,и тоа: на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).
При **интрагрупна компарација** (внатре во самата група) и во испитуваната/тест/експериментална група PRF+CAF и во контролната група SCTG+CAF беа забележани највисоки вредности на PPD во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа во сите три мерења (0-1 мес./1-6мес. и од 0/6 мес.) и **во двете групи**, да се забележи пад на вредностите на PPD. Добиените вредности за пародонталниот џеб беа најниски 6 месеци постоперативно во двете групи, при што вредноста на PPD за PRF+CAF се движеше од **1,67±0,85 mm** во нулта време, за да се намали на **0,37±0,64 mm** во 6-ти месец, додека пак овие вредности со иста динамика на движење за SCTG+CAF изнесуваа **1,82±1,20 mm** во нулта време со пад на вредноста до **0,35±0,69 mm** (6-ти месец).

При ИНТРАГРУПНАТА КОМПАРАЦИЈА во сите временски периоди на мерење и во двете групи, овој пад на вредноста беше со статистичка сигнификантност, и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=45,376; p=0,0001, а пак за SCTG+CAF $X^2_{(2)}$=50,782; p=0,0001.

Дополнително, за да се утврди на што се должи сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на PPD, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.

Во **CAF+PRF** (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена **статистички сигнификантно пониска вредност на PPD во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:**

- **Во мерењето 6 месеци / нулта пад на вредноста на PPD** за (Z=-4,673; p=0,0001) имаа **29** пациенти, односно (96,67%) од вкупниот број, а зголемување на вредноста се појавила само кај 1 пациент (3,33%) од испитаниците.

Истите мерења беа спроведени и во **CAF+SCTG** (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test и повторно и тука беше утврдена **сигнификантно пониска вредност на PPD во секое наредно мерење споредено со претходните.**

- **Во мерењето 6 месеци /нулта, намалување на вредноста на PPD** за (Z=-4,798; p=0,0001) – беше присутно кај сите **30** испитаници или процентуално претставено кај 100% од пациентите.

Добиените резултати беа со статистички сигнификанто намалување на вредноста на PPD при интрагрупната компарација во двете групи, испитувана PRF и контролна SCTG.

Разлика PPD нулта/ 6 месеци – Направена беше споредба на разликата на просечната вредност на PPD помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на PPD (нулта – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува **1,30**±0,78 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува **1,47**±0,94, односно направената анализа **не укажуваше на сигнификантна разлика помеѓу CAF+PRF / CAF+SCTG во однос на разликата на просечната вредност на PPD помеѓу нулта време и 6 месеци** за Z=-0,118; p=0,9058

Во однос на меѓугрупната/интергрупната компарација помеѓу двете групи во сите 3 мерења, не беше утврдена статистичка сигнификантност.

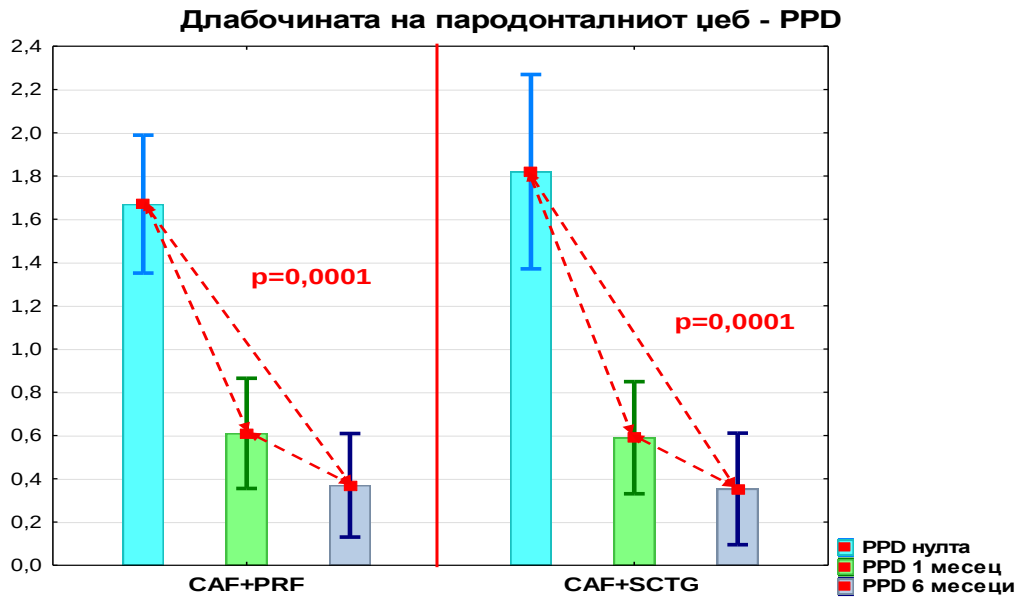


График бр. 7 Интрагрупна споредба според PPD во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периоди

Оттука беше извлечен заклучок дека втората генерација тромбоцитно збогатен фибрин, во однос на овој периодонтален параметар достојно го следи CTG во динамиката и интензитетот на намалување на вредноста на PPD што јасно се воочува од горе прикажаниот графикон, на кој евидентно се забележува речиси идентичност во падот на вредностите на PPD, што всушност е почеток на потврдата на една од хипотезите на оваа докторска дисертација, а тоа е дека PRF не е само адјувант, туку еднакво добра алтернатива на SCTG при третман на изолирани и плитки гингивални дефекти!

5.5.2. Вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR/VRD)

Рецесијата претставува парцијална денудација на коренестата површина, која се должи на апикалната миграција на мекото ткиво кон CEJ и има мултифакторијална етиопатогенеза. Вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR) претставува растојание од CEJ до ивицата на маргиналната гингива.
VGR беше анализирана интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски периоди, и тоа: на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).
Вредностите добиени за вертикалната димензија на гингивалната рецесија (VGR) имаа неправилна дистрибуција на фреквенциите во сите три временски периода на мерење
При интрагрупната компарација, и во испитуваната и во контролната група забележана беше највисока вредност на VGR во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа речиси идентично како и кај PPD, во сите три мерења (0-1 мес./ 1-6 мес. и од 0-6 мес.) да се нотира пад.

Добиените вредности за вертикалната рецесија беа најниски 6 месеци постоперативно во двете групи, при што вредноста за VGR за PRF+CAF се движеше од **1,24±1,12 mm** во нулта време, за да се намали на **0,59±0,69 mm** во 6-тиот месец. Овие вредности имаа слична динамика и тенденција и во SCTG+CAF контролната група и се движеа од **4,19±1,75 mm** во нулта време до **0,97±1,02 mm** во 6-тиот месец.

Во оваа интрагрупна компарација, слично како и за PPD во сите временски периоди на мерење и во двете групи, овој пад на вредноста беше со статистичка сигнификантност, и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=51,860; p=0,0001 во прилог на статистички значајна најмала вертикална димензија на VGR во 6-тиот месец, а пак за SCTG+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=50,807; p=0,0001 повторно во прилог на најниска вредност на VGR во 6 месец постоперативно.

Повторно и тука беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test за да се

утврди на што се должи сигнификантноста во разликите на вредноста на VGR помеѓу трите мерења во секоја една од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно гледано, и се доби следниов заклучок:
Во **CAF+PRF** (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена **сигнификантно пониска вертикална димензија на гингивалната рецесија во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:**

- VGR во мерењето од 6 месеци / до нулта време за (Z=-4,788; p=0,0001) имаше намалување на вредноста кај 30 пациенти, односно 100% од испитаниците, а зголемување на вредноста се нема појавено кај ниту еден пациент.

Истите мерења беа спроведени и во **CAF+SCTG** (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test и повторно и тука беше утврдена **сигнификантно пониска вредност на VGR во секое наредно мерење споредено со претходните.**

- VGR во мерењето од 6 месеци /до нулта време за (Z=-4,788; p=0,0001) се доби намалување на вредноста кај сите 30 испитаници (100% од испитуваната група), идентично како и кај PPD во оваа група.

Разлика VGR нулта/ 6 месеци – Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на VGR** помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на VGR (нулта – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 2,75±1,09 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 3,22±1,19 mm. Добиените резултати укажуваа на непостоење значајна статистичка разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на разликата на просечната вредност на VGR помеѓу нулта време и 6 месеци за Z=-1,744; p=0,0811

Во однос на меѓугрупната (интергрупна) компарација за вредноста на VGR не беше утврдена статистички сигнификантна разлика во добиените резултати помеѓу групите во ниту едно време.

Единствено во второто мерење (1 месец постоперативно) незначајно подобри резултати имаме во PRF+CAF групата Z=-1,404; p=0,1602, односно пониска просечна вредност на VGR и тоа, 1,24±1,12 mm -PRF vs. 1,68±1,28 mm- SCTG.

Сличен ваков наод повторно во корист на PRF+CAF група имаше во третото мерење (6 месеци постоперативно), со несигнификантно помали вредности на VGR за Z=-1,331; p=0,1833 во полза на PRF, и тоа 0,59±0,69 mm – PRF vs. 0,97±1,02 mm – SCTG.

И слично како и во анализата на резултатите на PPD, можеме слободно да кажеме дека и добиените резултати за VGR го надополнуваат трендот на градењето на портфолиото на PRF, како достојна замена на досега признатиот златен стандард SCTG.

5.5.3. Клиничка загуба на припој/атачмент - CAL

Најчеста клиничка манифестација на рецесијата е загуба на интерпроксималниот атачмент, но неретки се и состојбите на вестибуларен или палатинален „attachment loss". Клиничката загуба на припој (CAL) претставува растојание од CEJ до дното на пародонталниот џеб. Тој претставува збир од претходно анализираните параметри (PPD + VGR = CAL). Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата беше направена за 3 временски периоди, и тоа: на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

Во интрагрупната споредба и во испитуваната PRF+CAF и во контролната група SCTG + CAF, во нулта време беа евидентирани највисоките вредности на CAL, аналогно на претходно добиените резултати за PPD и VGR, за потоа да се утврди постепен пад на вредноста низ сите три временски периоди, со релативно слична динамика во двете групи, која доведе до најмали вредности за CAL во третото мерење (6 месеци по интервенцијата). Вредноста на клиничката загуба на припојот за PRF+CAF групата се движеше од 4,99±1,45 mm во нулта време со пад до 0,96±1,09 mm во третото време на мерење, додека пак овие вредности со слично темпо на намалување во SCTG+CAF се движеа од 6,02±2,03 mm во нулта време до 1,33±1,41 mm 6-ти месец постоперативно.

При интрагрупната споредба во сите временски комбинации на мерење и во двете групи, овој пад на вредноста беше со статистичка сигнификантност, и тоа за PRF+CAF изнесуваше : $X^2_{(2)}$=53,966; p=0,0001, а пак за SCTG+CAF : $X^2_{(2)}$=50,966; p=0,0001

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на CAL, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно пониска вредност на клиничта загуба на припој - CAL во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,788; p=0,0001) – намалување на вредноста на CAL имаа 30 пациенти, односно (100%) од вкупниот број, а зголемување не беше присутно кај ниту еден пациент.

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше повторно утврдена статистички сигнификантно пониска вредност на CAL во секое наредно мерење споредено со претходните.

- Во мерењето 6 месеци /нулта **намалување на вредноста на CAL** имаа 30 (100%) од испитаниците за (Z=-4,785; p=0,0001). Зголемување на вредноста на овој параметар во ова мерно трето време немаше кај ниеден пациент.

- **Разлика CAL нулта/ 6 месеци –** Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на CAL** изразено во mm, помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на клиничката загуба на припојот - CAL (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 4,03±1,45 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 4,69±1,44 mm. Вака добиените резултати укажале на непостоење статистичка сигнификантност, помеѓу двете групи во однос на разликата на просечната вредност на CAL помеѓу нулта време и 6 месеци постоперативно за Z=-1,878; p=0,0604.

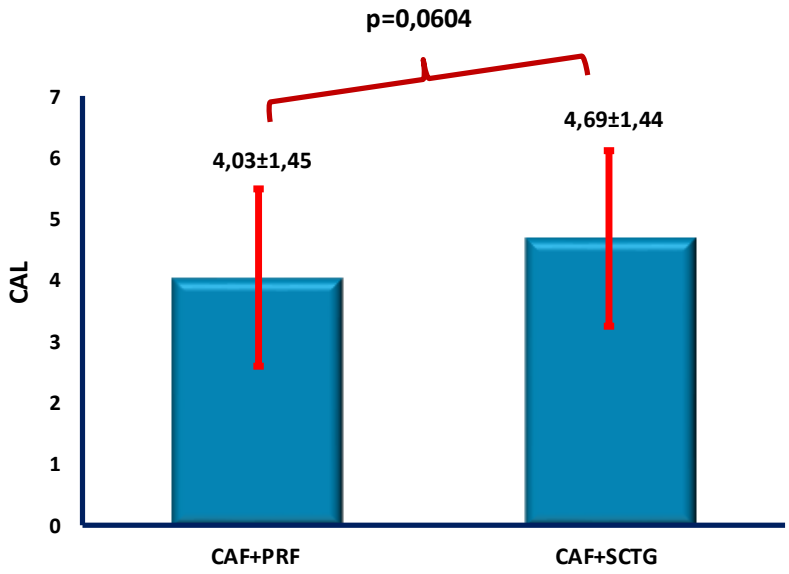


График 16, Меѓугрупна споредба на разлика (нулта-6 месеци) во просечна CAL

Во меѓугрупната (интергрупна компарација) со својата анализа не беше забележано присуство на статистички значајна разлика во добиените резултати на компарирање, на просечната вредност на CAL помеѓу групите во ниту едно од трите мерења.

Со тоа што несигнификантно суптилна разлика во корист на PRF+CAF групата за Z=-1,257; p=0,2089 имаше во второто мерење (1 месец постоперативно) каде вредноста на CAL беше пониска и изнесуваше 1,85±1,42 за разлика SCTG+CAF каде беше суптилно повисока и изнесуваше 2,27±1,57

И во третото мерење при меѓугрупната компарација на просечните вредности на CAL, постоеше дискретна промена која ја фаворизираше испитуваната група PRF, и тоа 0,96±1,09 mm-PRF vs. 1,33±1,41 mm-SCTG.

И тука добиените резултати иако беа статистички незначителни, сепак укажуваа на позитивната тенденција на PRF, кон приближувањето, достигнувањето, а понекогаш колку и да се незначителни и надминувањето на потенцијалните способности на CTG во редуцирање на вредностите на CAL, преку претходно намалување на вредностите на PPD и VGR.

5.5.4. Ширина на кератинизирана гингива – KAW

Ширината на кератинизирана гингива (KAW) претставува растојание од ивицата на маргиналната гингива до мукогингивалната граница по Lang & Löe. Прикрепената гингива е пивотален фактор во превенцијата и менаџментот на мекоткивното здравје. Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно. Анализата на KAW беше направена за 3 временски периода, и тоа нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразена во милиметри (mm).

При **интрагрупната компарација,** и во испитуваната и во контролната група, беше забележана најниска вредност на KTW во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа да се регистрира постепен раст, во сите три мерења (0-1 мес./ 1-6 мес. и од 0-6 мес.) во двете групи. Добиените вредности за ширина на кератинизирана гингива беа највисоки во 6-тиот месец постоперативно во двете групи, при што вредноста за KAW за PRF+CAF се движеше од 4,10±2,77 mm во нулта време, за да се зголеми на 6,72±2,82 mm во 6-тиот месец. Овие вредности имаа слична динамика и тенденција и во SCTG+CAF контролната група и се движеа од 3,22±1,57 mm во нулта време до 5,99±2,38 mm во 6-тиот месец.

Во оваа интрагрупна компарација, во сите временски комбинации на мерење и во двете групи, овој пораст на вредноста беше со статистичка сигнификантност и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=56,619; p=0,0001) во прилог на статистички значајна највисока вредност на ширина на кератинизирана гингива во 6-тиот месец, а пак за SCTG+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=55,635; p=0,0001 повторно во прилог на највисока вредност на KAW во 6 месец постоперативно.

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на KAW, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на ширината на кератинизирана гингива - KAW во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,709; p=0,0001) зголемување на вредноста на KAW имаа 29 пациенти, односно (96.67%) од вкупниот број, намалување на вредноста не беше присутно ниту кај еден пациент, а состојбата останала непроменета кај 1 пациент (3,33%).

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на KAW во секое наредно мерење споредено со претходните и тоа со идентични вредности како и во PRF групата.

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,705; p=0,0001) зголемување на вредноста на KAW имале 29 пациенти, односно (96.67%) од вкупниот број, намалување на вредноста не било присутно ниту кај еден пациент, а состојбата останала непроменета кај 1 пациент (3,33%).

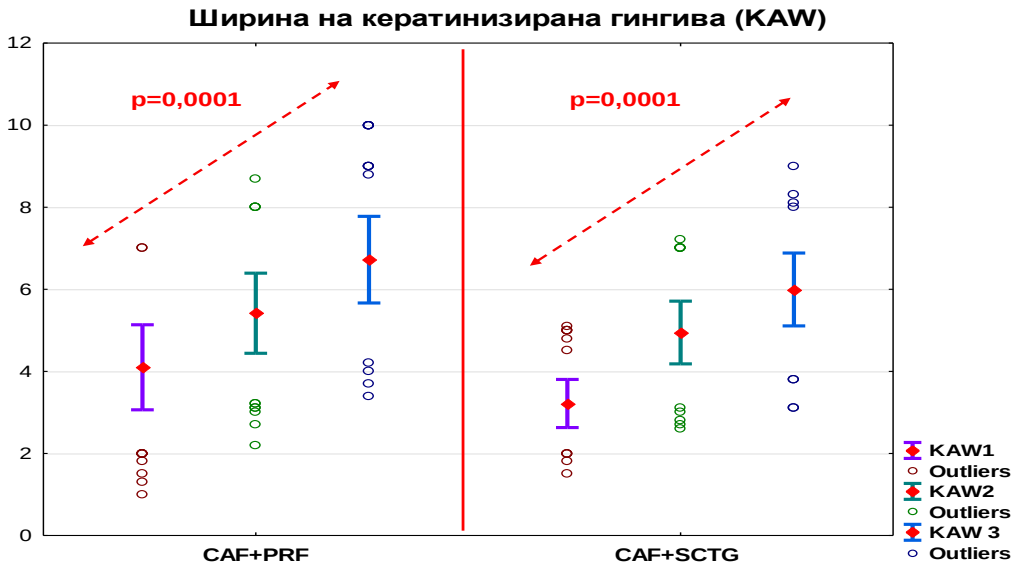


График 19. Интрагрупна споредба според KAW во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периода

На графиконот бр. 19 јасно се гледа симетричност на динамиката на пораст на вредностите на KTW во двете групи, од што се извел заклучок дека иако стартната позиција на двете групи не била иста, сепак кривата на пораст била паралелна, што во превод би значело сличен или идентичен интензитет на регенеративните процеси кои влијаат врз овој параметар, во текот на целиот мерен временски период!

Разлика KAW нулта/ 6 месеци – Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на KTW** изразено во mm, помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на вредноста на ширината на кератинизираната група - KAW (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 2,62±2,31 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 2,78±1,79 mm. Вака добиените резултати укажале на

непостоење статистичка сигнификантност, помеѓу двете групи во однос на разликата на просечната вредност на KAW помеѓу нулта време и 6 месеци постоперативно за Z=-1,049; p=0,2939.

Меѓугрупна (интергрупна) компарација со својата анализа не утврдила присуство на статистички значајна разлика во добиените резултати на компарирање на просечната вредност на KAW помеѓу групите во ниту едно од трите мерења.

Со тоа што статистички незначајна разлика во корист на PRF+CAF групата за Z=0,4213; p=0,6735 имаше во второто мерење (1 месец постоперативно) каде вредноста на KAW беше повисока и изнесуваше 5,42±2,61 mm за разлика од SCTG+CAF каде беше суптилно пониска и изнесуваше 4,95±2,04 mm

И во третото мерење при меѓугрупна компарација на просечните вредности на KAW, постоеше дискретна промена статистички незначителна за Z=1,109; p=0,2675 која ја фаворизираше испитуваната група PRF, и тоа 6,72±2,82 mm-PRF vs. 5,99±2,38 mm-SCTG.

И тука добиените резултати иако беа статистички незначителни сепак укажуваа на позитивната тенденција на PRF, кон приближување, достигнување, а понекогаш (како во случајов) колку и да е незначително, дури и надминувањето на потенцијалните способности на CTG во зголемување на вредностите на KAW.

5.5.5. Дебелина на гингива – GT

Дебелината на гингивата (GT) претставува растојание од површината на гингивата до површината на коската. Зголемувањето на дебелината на гингивата доведува до промена на фенотипот/биотипот на гингивата.

Овој параметар беше анализиран интрагрупно и меѓугрупно за секоја од двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Анализата на GT беше направена за 3 временски периода, и тоа нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно, а беше изразен во милиметри (mm).

При интрагрупната компарација и во испитуваната и во контролната група беше забележана најниска вредност на GT во нулта време (1 ден предоперативно) за потоа да се регистрира постепен раст, во сите три мерења (0-1 мес./ 1-6 мес. и од 0-6 мес.) во двете групи. Добиените вредности за дебелина на гингива беа највисоки во 6-тиот месец постоперативно во двете групи, при што вредноста на GT за PRF+CAF се движеше од **1,77±0,65 mm** во нулта време, за да се зголеми на **2,39±0,57 mm** во 6-тиот месец. Овие вредности имаа слична фреквенција и во SCTG+CAF контролната група и се движеа од **1,37±0,71** mm во нулта време до **2,42±0,54 mm** во 6-тиот месец.

Во оваа интрагрупна компарација, во сите временски периода на мерење и во двете групи, овој пораст на вредноста беше со статистичка сигнификантност и тоа за PRF+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=53,018; p=0,0001 во прилог на статистички значајна највисока вредност на дебелината на гингивата во 6-тиот месец, а пак за SCTG+CAF изнесуваше $X^2_{(2)}$=56,619; p=0,0001 повторно во прилог на највисока вредност на GT во 6 месец постоперативно.

За согледување на причината за сигнификантноста во разликите меѓу вредностите на GT, во секоја од групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно, беше аплицирана Post Hoc Test анализа. Анализирани беа разликите во трите временски комбинации преку тестирање со Wilcoxon signed rank test.

Во CAF+PRF (испитувана) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на дебелината на гингивата - GT во секое наредно мерење споредено со претходните, и тоа:

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,719; p=0,0001) зголемување на вредноста на GT имаа 29 пациенти, односно (96.67%) од вкупниот број, намалување на вредноста не е присутно ниту кај еден пациент, а состојбата беше останата непроменета кај 1 пациент (3,33%)

Во CAF+SCTG (контролна) група, за p<0,02, со Wilcoxon Signed Ranks Test беше утврдена сигнификантно повисока вредност на GT во секое наредно мерење споредено со претходните.

- Во мерењето 6 месеци / нулта за (Z=-4,787; p=0,0001) зголемување на вредноста на GT имаа 30 пациенти, односно (100%) од вкупниот број, намалување на вредноста и непроменетост на состојбата не е детектирано кај ниту еден испитаник.

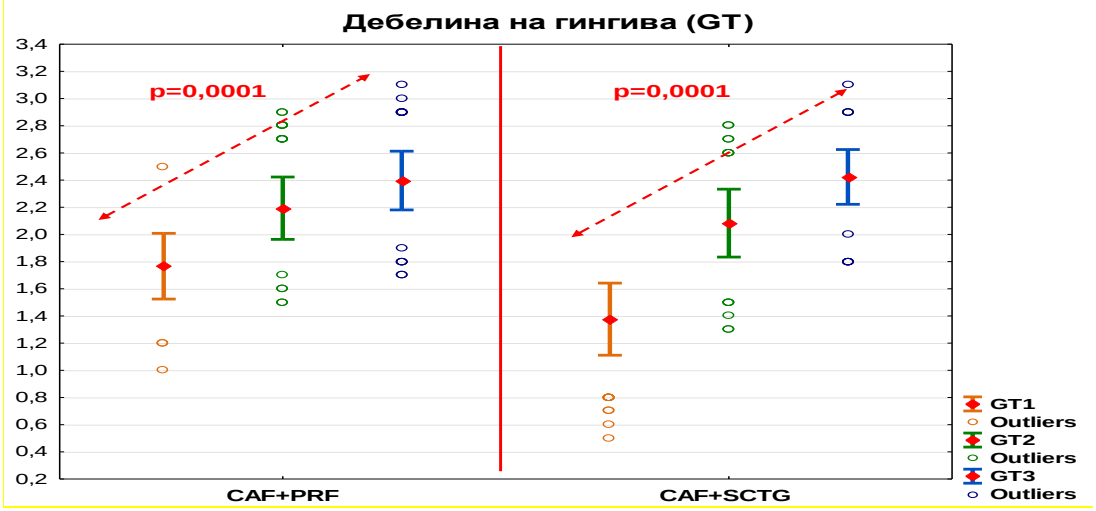


График 23. Интрагрупна споредба според GT во CAF+PRF/ CAF+SCTG во три временски периода

На графиконот бр. 23, како и во анализата на KTW јасно се гледа симетричност на динамиката на пораст на вредностите во двете групи, од што повторно се изведува сличен заклучок, дека иако стартната позиција на двете групи не е иста, сепак динамиката на пораст на овој параметар е слична, што во превод би значело речиси

идентичен интензитет на регенеративните процеси во двете групи, за целото мерено време.

Разлика GT нулта/ 6 месеци – Направена беше **споредба на разликата на просечната вредност на GT** изразено во mm, помеѓу нулта време и 6 месеци по операцијата на секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна). Утврдено беше дека разликата на вредноста на дебелината на гингивата - GT (нулта време – 6 месеци) во групата CAF+PRF изнесува 0,63±0,54 mm, а во групата CAF+SCTG изнесува 1,05±0,67 mm. Вака добиените резултати укажуваа на непостоење статистичка сигнификантност, помеѓу двете групи во однос на разликата на просечната вредност на GT помеѓу нулта време и 6 месеци постоперативно за Z=-2,513; p=0,5101.

Меѓугрупна (интергрупна) компарација со својата анализа не утврдила присуство на статистички значајна разлика во добиените резултати на компарирање на просечната вредност на GT помеѓу групите во ниту едно од трите мерења.
Со тоа што статистички незначајна разлика во корист на PRF+CAF групата за Z=0,917; p=0,3593 имавме во второто мерење (1 месец постоперативно) каде вредноста на GT е повисока и изнесуваше 2,19±0,61 mm за разлика од вредноста на дебелината на гингивата во SCTG+CAF, каде беше дискретно пониска и изнесуваше 2,08±0,67 mm.
И во третото мерење при меѓугрупната компарација на просечните вредности на GT, постоеше многу слабо изразена статистички незначителна промена за Z=1,192; p=0,8476 која ја фаворизираше контролната група CAF+SCTG, и тоа 2,42±0,54-SCTG vs. 2,39±0,57-PRF.
Од добиените резултати, иако беа статистички незначителни, можевме да заклучиме дека се потврдува потентното биолошко дејство на PRF во првиот месец постоперативно, и истовремено ни укажуваа на позитивната тенденција на PRF, кон приближување и во другите перформанси на CTG, (GT,KAW) за кои постојат многу студии досега потврдувајќи му ја речиси апсолутната хистолошка предност и генетска предодреденост во мекоткивната регенерација во однос на другите графт материјали.

5.5.6. Биотип на гингива

Терминот „гингивален фенотип" е создаден со цел разјаснување на клиничките варијации на дебелината и ширината на кератинизираното ткиво во оралната регија, што подразбира дека овој поим ги опфаќа квалитативните и квантитативните карактеристики на кератинизираната гингива и ткивото под неа. Гингивалниот биотип е опишан како дебелина на гингивата во фацио-палатинален/фацио-лингвален аспект.
Анализата беше направена за двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) поединечно во комбинација на 3 временски периода, и тоа нулта ден пред интервенцијата, на 1 месец и 6 месеци постоперативно.
Направена беше анализа на биотип на гингивата во секоја од двете групи интрагрупно и меѓугрупно за периодот од нулта време ↔ 6 месеци.

При **интрагрупната компарација** во **периодот нулта ↔ 6 месеци**, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) утврдено беше **сигнификантна разлика во категоризацијата на биотипот на гингива (сигнификантно преминување во повисока категорија)** за $X^2_{(3)}$=17,000; p=0,001 vs. $X^2_{(3)}$=22,000; p=0,0001

(PRF+CAF) испитувана група:

- Тенок биотип: од вкупно 19 испитаници со тенок биотип на гингива, 4 останале со тенок, 6 преминале во нормален, а 9 преминале во дебел;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 2 пациенти со нормален биотип на гингива, сите двајца преминале во дебел биотип, не останал ниту еден со нормален и немало премин во тенок биотип;
- **Дебел биотип на гингива: од вкупно 9 пациенти со дебел биотип на гингива, сите останале во својата категорија на биотип, никој немал премин кон потенките класи**.

(SCTG+CAF) испитувана група:

- Тенок биотип: од вкупно 21 пациент со тенок биотип, 2 останале во истата група, 8 преминале во нормален и 11 во дебел;
- Нормален биотип на гингива: од вкупно 4 пациенти со нормален биотип 1 останал со нормален, 3 преминале во дебел биотип и ниту еден немал регрес кон тенок биотип;
- **Дебел биотип на гингива: од вкупно 5 пациенти со дебел биотип сите останале во таа категоризација и немало пад на ниту еден испитаник во потенките класи на биотип.**

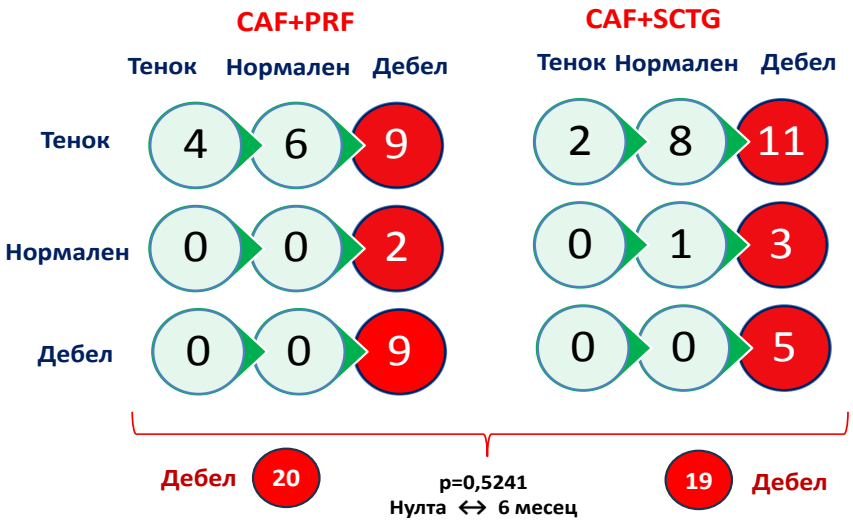


График 27. Интрагрупна распределба на биотип на гингива (нулта ↔ 6 месеци)

Дополнително, при меѓугрупната споредба **немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на биотип на гингива случен во периодот нулта ↔ 6 месеци** во групата на која и припаѓаа пациентите - CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) за X^2=1,292; df=1; p=0,5241)

Од сите добиени податоци во однос на биотипот на гингивата јасно се воочува една особеност, дебелите биотипови ако се постигнат остануваат стабилни подолг временски период и не се враќаат по потенките биотипови. Дали е ова генетска предоминанта? И во групата со нормален биотип, не беше забележан ниту еден негативен трансфер – премин во група со потенок биотип. Оттука можеме да заклучиме дека по постигнувањето подебел биотип, оваа промена е стабилна барем на подолг временски период.

5.6. ПАРАКЛИНИЧКИ ПАРАМЕТРИ

5.6.1. Параклинички имунохистохемиски параметри

Во рамките на истражувањето направена беше поединечна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 3 селектирани параклинички имунохистохемиски параметри: VEGF, CD31 и CD34. Анализата на секој од 3-те селектирани параметри беше правена меѓугрупно согласно наодот на 1,5 месеци по интервенцијата.

5.6.1.1. Васкуларен ендотелијален фактор – VEGF

VEGF - Васкулариот ендотелијален фактор на раст претставуваше моќен индуктор на ангиогенезата in vivo и специфичен митоген на ендотелните клетки in vitro - силно изразен во текот на стадиумите на заздравување при периодонталните заболувања.
Параметарот беше анализиран во две категории според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) согласно добиените наоди на 1,5 месеци постоперативно. За целите на истражувањето VEGF беше категоризиран како: а) негативна експресија и б) позитивна експресија.
Вкупно во целиот примерок на испитаници (N=60) со негативна експресија на васкуларниот ендотелијален фактор – VEGF беа 25 (41,67%), а со позитивна експресија беа 35 (58,33%) од пациентите.
Пропорцијата на наоди со **позитивна експресија на VEGF** во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) изнесуваше 26 (86,67%) vs. 9 (30%) во полза на испитуваната CAF+PRF, додека пак пропорцијата на наоди со негативна експресија на VEGF, изнесуваше 4 (13,33%)-PRF vs. 21 (70%)-SCTG.

- VEGF + 26 (86,67%) испитаници – **PRF** група и
- VEGF + 9 (30%) испитаници – **SCTG** група

Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на позитивна експресија на васкуларен ендотелијален фактор со припаѓање на групата CAF+PRF (испитувана) за Fisher exact test: p=0,00009.

26 испитаници од PRF групата имале позитивна експресија на VEGF, за разлика од SCTG групата каде иста таква промена била нотирана само кај 9 пациенти, што од друга страна е во корелација со генералните сфаќања во научниот свет на темата биолошка активност на PRF, дека најпотентна фаза која индуцира стимулација на ангиогенезата под влијание на тромбоцитно збогатените концентрати, е токму овој период 1-1.5 месец по неговата апликација. Оваа неоангиогенеза е тригер на потенцирана васкуларизација во оперативното поле, а ангиогенезата е централен концепт на репарацијата и регенерацијата воопшто.

5.6.1.2. CD 31 – Cluster of Differenciacion/Designation 31

Клеточниот адхезивен молекуларен маркер – CD 31, е високо сензитивен маркер за адхезијата на ендотелните клетки, тромбоцитите и леукоцитите. Тој се користеше за определување на квантумот на новосоздадени крвни садови.

CD31 беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари на 1,5 месеци постоперативно. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна).

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) **просечната вредност на CD 31** според **бројот на маркирани капилари** изнесуваше консеквентно **26,66±12,55** со мин./мак. од 10/ 50 капилари vs. **17,50±5,12** со мин./мак. од 7/ 30 капилари.

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на маркирани капилари (CD 31) беше ≥ 25, а кај 25 % тој беше >30. Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на маркирани капилари (CD 31) беше ≥ 18, а кај 25% од нив тој беше >19

На 1,5 месец по интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на CD 31 во прилог на сигнификантно поголем број маркирани капилари кај пациентите од групата CAF+PRF за Z=2,506; p=0,0122.

Од добиените резултати од оваа меѓугрупна компарација помеѓу двете испитувани групи PRF и SCTG, беше извлечен следниов заклучок: кај пациентите во испитуваната PRF група присуството на CD31 кој се експресира преку број на маркирани капилари беше многу поголема во однос на контролната група, што во превод би значело дека сите физиолошки аспекти кои овој маркер ги детектира како постоечки, а се резултат од биолошките својства на PRF, како на пр: стимулација на ендотелна пролиферација и адхезија во процесот на васкуларизација....итн., се многу поинтензивно присутни во испитуваната група во раниот постоперативен период, што е директна и круцијална причина за потенцирани регенеративни процеси во ткивото на таа група испитаници.

5.6.1.3 CD 34 – Cluster of Differentiation/Designation 34

Молекуларниот маркер на ендотелната пролиферација во текот на ангиогенезата (CD 34) беше значаен за процена на степенот на васкуларизацијата и е силно изразен на површината на регенеративните ендотелните клетки. Се наоѓа и на слободната површина на тромбоцитите и на различните видови леукоцити.
CD34 беше анализиран согласно бројот на маркирани капилари на 1,5 месеци постоперативно. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна).
Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) **просечната вредност на CD 34** според **бројот на маркирани капилари** изнесуваше консеквентно **29,90±10,74** со мин./мак. од 10/ 45 капилари vs. **20,67±5,52** со мин./мак. од 8/ 33 капилари.
Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на маркирани капилари (CD 34) беше ≥ 30, а кај 25 % тој беше >40. Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на маркирани капилари (CD 34) беше ≥ 20, а кај 25% од нив тој беше >24.
На 1,5 месец по интервенцијата утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на CD 34 во прилог на сигнификантно поголем број маркирани капилари кај пациентите од групата CAF+PRF за Z=3,349; p=0,0008)
И кај овој имунохистохемиски параметар, повторно дојдовме до истиот заклучок дека кај пациентите третирани со автологниот тромбоцитен дериват PRF, присуството на новосоздадени крвни садови, во вид на пупки/ капилари кои ги експресираат овие маркери беше многу поголем отколку кај контролната SCTG група. Ова повторно одеше во прилог на регенеративните процеси воопшто кои се централен концепт на мукогингивалната хирургија.

5.6.2. Параклинички хистоморфометриски параметри

Направена беше меѓугрупна анализа на пациентите од секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на 2 селектирани параклинички хистоморфометриски параметри и тоа:

- **Број на новосоздадени крвни садови -** параметарот беше анализирана согласно бројот на маркирани капилари;

- **Должина на епителни пролиферации/екстензии (rete peg length)** - параметарот беше претставен во три категории, и тоа: а) зарамнети, б) лесно издолжени и в) нагласено издолжени.

5.6.2.1. Новосоздадени крвни садови

Параклиничкиот хистоморфометриски параметар за новосоздадените крвни садови беше анализиран според двете групи пациенти, и тоа CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) и направена беше меѓугрупна компарација на истите, при што беа добиени следниве резултати:

Во групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) просечната вредност на **новосоздадени крвни садови** изнесуваше консеквентно **27,10**±12,37 со мин./мак. од 10/ 50 капилари vs. **21,13**±5,63 со мин./мак. од 8/ 33 капилари.

Кај 50% од пациентите во групата CAF+PRF (испитувана) бројот на новосоздадени капилари беше ≥ 20, а кај 25 % тој беше >35. Во групата CAF+SCTG (контролна) кај 50 % од пациентите бројот на новосоздадени капилари беше ≥ 20, а кај 25% од нив тој беше >25

На 1,5 месец по интервенцијата **не беше утврдена сигнификантна разлика** помеѓу групите CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) во однос на новосоздадени капилари за Z=1,427; p=0,1537.

Во интергрупната/меѓугрупната компарација за параметарот на новосоздадени крвни садови (кој е во корелација со погоре споменатите имунохистохемиски параметри т.е. соодветствуваше со добиените резултати на VEGF,CD31 и CD34) беше увидено зголемување на бројот на младите крвни садови во корист на експерименталната/тест група PRF во однос на SCTG вредноста на оваа хистоморфометриска анализа, со статистичка несигнификантност.

5.6.2.2. Должина на епителна пролиферација

Rete peg се испакнатини на епителот (епителни пролиферации) кои навлегуваат подлабоко во сврзното ткиво (lamina propria), при што доведуваат до задебелување на епителот преку кој настанува и зголемување на GT а по автоматизам и промена на биотипот на гингива.

Параметарот беше претставен во три категории, и тоа: а) зарамнета б) лесно издолжена и в) нагласено издолжена епителната пролиферација. Анализата беше направена според двете групи пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна).

Во CAF+PRF (испитувана) утврдено беше најмало присуство на 3 (10%) зарамнета епителна проливерација, следено **со 9 (30%) на нагласено издолжена епителна пролиферација** и најмногубројна присуство од 18 (60%) на лесно издолжена епителна пролиферација.

Во CAF+SCTG (контролна) група на пациенти имаше најмало присуство на 7 (23,33%) зарамнета епителна пролиферација, следено со 10 (33,33%) на лесно издолжена епителна пролиферација и на **13 (43,33%) нагласено издолжена епителна пролиферација**.

Анализата не укажала на сигнификантна асоцијација на должината на присутна епителната пролиферација со групата на која и припаѓаат пациентите (CAF+PRF / CAF+SCTG).

Најповолната категорија епителна пролиферација- силно нагласената, се појавила во анализираниот примерок при интергрупната компарација кај 13 пациенти од контролната SCTG група во однос на 9 од испитуваната PRF група. Резултатите од ова хистоморфометриско испитување ја потврдуваа веќе научно-докажаната генетска предиспозиција на CTG да стимулира создавање поголеми количини кератинизирана гингива, како главен адут зошто овој автографт е всушност златен стандард во третманот на гингивалните рецесии. Иако оваа промена беше статистички несигнификантна, таа беше сепак присутна, и е повторен показател за наследната предетерминираност на CTG, кон зголемување на количината на прикрепена гингива.

5.7. Рецесија по Miller

Најфреквентно користена класификација на рецесиите е Miller-овата класификација од 1985 год. за одредување на мекоткивните дефекти. Според оваа класификација постојат четири класи, во зависност од степенот на инволвираноста на гингивалното ткиво како и нивото на интерпроксималната коска. Рецесијата по MIller во оваа докторска студија, беше класифицирана во 3 класи и тоа: а) 0 класа (отсуство на рецесија), б) I класа, и в) II класа. Направена беше поединечна анализа за двете групи на пациенти CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) според рецесијата по MIller за 3 временски комбинации на нулта ден, 1 месец и 6 месеци постоперативно.

Рецесија по Miller – (нулта ↔ 6 месеци) –утврдено беше дека во испитуваниот период од 6 месеци при интрагрупната компарација за:

- **Класа Miller I** –

-во CAF+PRF (испитувана) од вкупно 25 пациенти во класа 1 останале 12, а во класа 0 преминале 13 пациенти. **Во класа 2 не беше забележана ниту една миграција**.
-во CAF+SCTG (контролна) од вкупно 20 пациенти во класа 1 останале 11, а во класа 0 преминале 9 испитаника. **Неповолен трансфер во класа 2 не беше забележан**.

- **Класа Miller II** –

-во CAF+PRF (испитувана) од вкупно 5 испитаника во **класа 2 не останал ниту еден испитаник,** во класа 1 преминале 4, а во класа 0 преминал 1.
-во CAF+SCTG (контролна) од вкупно 10 пациенти во класа 2 **не останал ниту еден**, премин кон класа 1 имале 8 пациенти, а во класа 0, 2 пациенти.

Сумарно, во ова мерно време од 0 до 6месеци, за бројот на "оздравени пациенти" можеме да кажеме дека од PRF групата во класа 0 преминале вкупно **14** испитаници, а од SCTG вкупно **11** мигрирале кон класа 0 (нормален статус).

Во периодот нулта ↔ 6 месеци, во секоја од двете групи CAF+PRF (испитувана)/ CAF+SCTG (контролна) **имаше намалување на класите на рецесија по Miller**. **Задржување на класа II по Miller од нулта ↔ 6 месеци не беше утврдено во ниедна од двете групи. Интрагрупно во ниедна од двете групи не беше регистрирано влошување на ситуацијата, односно преминување од пониска во повисока класа по Miller**

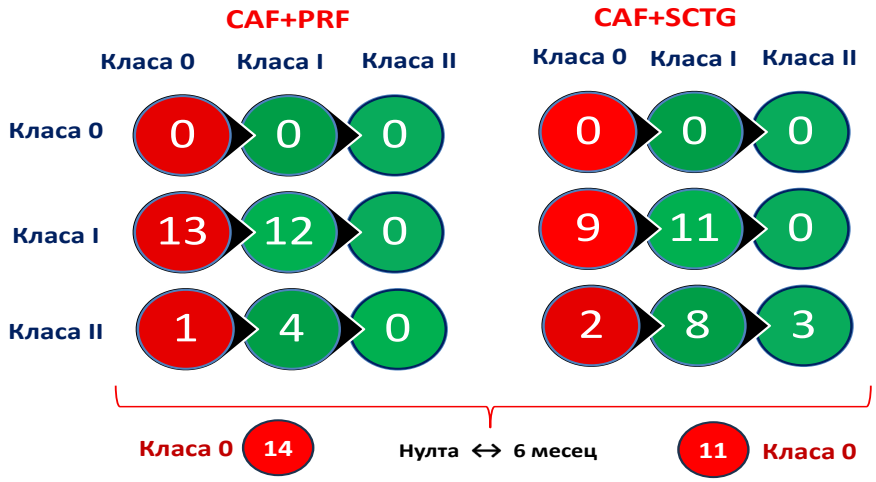


График 35. Интрагрупна распределба на рецесија по Miller (нулта ↔ 6 месец)

При **меѓугрупната споредба** во периодот нулта ↔ 6 месец **немаше сигнификантна асоцијација на категоризацијата на рецесија по Miller** класа 0 и класа I и групата CAF+PRF (испитувана) / CAF+SCTG (контролна) на која и припаѓаат пациентите за X^2=0,617; df=1; p=0,4321

Транзицијата на Miller класите речиси никогаш не беше опишана во публикуваната литература, и можеби сега се создаваше поволна клима за една нова перспектива во смисла на евентуален постоперативен клинички пристап во евалуација на терапевските ефекти, со кој би добиле многу попластичен и експлицитен поглед на реалните клинички придобивки од мукогингивалната хирургија без потреба од индиректно дефинирање на моменталната постоперативна клиничка слики преку други веќе опишани параметри во литературата како: CRC ,%RC, RectRed... итн.

6. ЗАКЛУЧОК

Со употребата на втората генерација тромбоцитно-збогатен фибрин-PRF (A-PRF и I-PRF), како адјувант на широко прифатениот хируршки метод CAF во третманот на локализираните Miller I и II гингивални рецесии, беше докажана тезата дека овој автологен биолошки адитив не само што е субституент на досега докажаниот "златен стандард" при третманот на овој вид гингивални дефекти - SCTG, туку е и еднакво добра негова алтернатива имајќи го предвид широкиот спектар од предности, кои

недвосмислено укажуваат на влијанието на овој 3D матрикс како промотор на раната неоангиогенезата, иницијатор на брзата мекоткивна регенерација и репарација и акцелератор на севкупниот “wound healing”, кој е централен концепт на мукогингивалната хирургија. Комерцијалниот сублимат од горекажаното, беа и фактите дека современите автологни биолошки мембрани (PRF) се економични, достапни во оптимални количини за разлика од SCTG, лесно манипулативни од хируршки аспект (поедноставни за апликација и подготовка) и супериорни во елиминација на постоперативниот дискомфорт - непостоење донор место, и последователен морбидитет.

11. AUTORESUME

SS.CYRIL AND METHODIUS UNIVERSITY

Doctoral School

FACULTY OF DENTISTRY-SKOPJE

Department for implantology

Aneta Snezana Terzievska

EVALUATION OF THE EFECTIVENESS OF SECOND GENERATION PLATELET RICH FIBRIN-PRF THROUGHOUT SOFT-TISSUE AUGMENTATITIVE SURGICAL PROCEDURES

Doctoral dissertation autoresume

Skopje , 2026

In terms of its structure and content outline, the doctoral dissertation is divided into eight sections: Introduction, Review of achievements in the given scientific field, Explanation of the working hypotheses and theses, Applied scientific methods and methodology, Obtained results and their significance, Application of the research results and possible directions for further investigation, Conclusion, and References and other sources. Before the Introduction, a list of abbreviations is provided, where all abbreviations used throughout the dissertation are explained in detail for clearer understanding of the terminology.

1. INTRODUCTION

At the beginning of the Introduction, gingival recession was defined, together with its symptoms and clinical presentation. The types of recession according to the number of involved sites were specified, and the etiopathogenesis of its polyetiological nature was discussed in detail. The assessment of periodontal status through the periodontal indices published by Löe in 1967 was also mentioned. Particular attention was given to Miller's classification from 1985, on which this doctoral dissertation is based. Its limitations were discussed, thereby emphasizing the need for a new classification of gingival defects proposed by Cairo et al., first published in 2011, based on the level/amount of clinical attachment loss (CAL – Clinical Attachment Loss), whose presence or absence has prognostic significance in the treatment of gingival recessions.

Through the understanding of the bidirectional relationship between gingival biotype and recession, emphasis was placed on the Best Evidence Consensus (BEC) report from the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions, which proposed the historical term "periodontal phenotype," referring to the combination of gingival phenotype and buccal bone morphotype, or more precisely, the composite of gingival thickness (GT), keratinized attached width (KAW), and the underlying osseous structures beneath the soft tissue.

The classification of gingival biotypes was also described, together with the different types of Phenotype Modification Therapies (PhMT), which were highlighted as one of the most important conclusions of the BEC. Furthermore, the text cited the views of various authors regarding the relationship between gingival biotype and the outcome of mucogingival treatments, as well as the consensus among most authors that untreated recessions negatively affect the long-term prognosis of the affected tooth, whereas periodontal surgical procedures improve tissue quality and thickness, resulting in a more favorable outcome.

The text further mentions the first description of a surgical method for the treatment of gingival recessions, published by Rosenthal in 1922. In this context, the concept of mucogingival surgery as part of contemporary periodontal surgery was explained, first introduced at the Department of Periodontology in Philadelphia in 1956. The objectives of modern aesthetic mucogingival surgery were defined as follows: complete and predictable root coverage of exposed root surfaces, establishment of homeostasis within the mucogingival complex,

regeneration of lost attachment including new cementum formation through insertion of connective tissue fibers, as well as regeneration of alveolar bone.

The primary objective of these interventions, namely complete root coverage (CRC), was also defined as the coronal positioning of the marginal gingiva in relation to the cemento-enamel junction (CEJ), without the presence of a residual periodontal pocket or detectable inflammation. Furthermore, the factors influencing the success of CRC and their precise classification were elaborated.

The aim of periodontal plastic surgery was explained as the development of a minimally invasive surgical technique that promotes and stimulates rapid regeneration, induces minimal postoperative discomfort, and provides maximum esthetic and functional patient satisfaction. Vascularization was emphasized as an important prerequisite for the success of these procedures, together with the mechanisms through which it influences the final outcome.

Subsequently, the types of flaps used in these interventions, the different varieties of grafts, and a brief overview of the factors determining the selection of a particular mucogingival surgical technique and their classification were described.

Among the most commonly used autografts, the free gingival graft (FGG), first described by Nabers et al. in 1966, was mentioned, together with the harvesting procedure, donor site localization, and comparison of donor site quality depending on the harvesting location.

Greater emphasis was placed on the subepithelial connective tissue graft (SCTG), first described by Langer & Langer in 1985. This gold standard technique carries the genetic information necessary for epithelial keratinization and leads to an increase in the thickness, quantity, and quality of keratinized gingiva, thereby directly influencing the long-term stability of root coverage. Particular attention was paid to graft thickness ranging from 1.0 to 1.5 mm, which many authors consider a crucial factor for surgical success, since greater thickness is associated with enhanced revascularization and graft survival.

The harvesting techniques, as well as the advantages and disadvantages of SCTG, were described. The greatest emphasis was placed on the histological structure of CTG, which allows its superiority primarily due to two aspects: expansion of the zone of keratinized gingiva and increase in the overall volume/thickness of the soft tissue. The histological interface between the root surface and the grafted tissue predominantly occurs through the formation of long junctional epithelial attachment or connective tissue adhesion between the exposed root surface and the graft.

Consequently, the role of soft tissue grafts in ensuring the stability of the newly obtained “creeping attachment” and periodontal reattachment was highlighted, thereby providing long-term clinical sustainability of the achieved results.

Among the flap techniques, the coronally advanced flap (CAF) was described in greater detail as the most widely accepted and most frequently used surgical technique both locally and worldwide. This simple pedicle flap itself provides excellent root coverage in the treatment of Miller Class I and II recessions.

Regarding substitute grafts, the 3D collagen matrix, its composition, advantages and disadvantages, as well as histological data concerning its maturation and replacement with collagenous and elastic tissue, were briefly described.

A central place in the Introduction was dedicated to autologous platelet concentrates, which, together with SCTG, share a common autologous background and represent different therapeutic concepts and strategies, although analyzed studies suggest similar clinical outcomes. The development of platelet concentrates (biological agents) originated from the concept of fibrin adhesives. Their emergence revolutionized the understanding of tissue repair and regeneration and evolved in parallel with global trends toward a deeper understanding of processes at the cellular and molecular levels, with respect for tissue biology as a prerequisite for initiating more intensive regenerative processes.

Wound healing represents the central basis of regenerative surgical science. In this context, periodontal healing has crucial importance as a complex biological process consisting of multiple competitive cellular activities leading to tissue regeneration and repair. It involves a complex interaction among different cell types (fibroblasts, epithelial cells, osteoblasts) and signaling molecules released by platelets in the form of cytokines and growth factors (GF).

The classification of platelet concentrates into four categories/classes (according to leukocyte and fibrin content) was subsequently presented, which are further divided into three generations of platelet concentrates:

I Generation – PRP (Whitman, 1997; Marx et al., 1998)

II Generation – PRGF (Anitua et al., 1999) and PRF (Choukroun et al., 2001)

III Generation – CGF (Sacco et al., 2006) and i-PRF (Miron et al.)

PRP (Platelet-Rich Plasma), a first-generation platelet concentrate composed of 95% platelets, was described together with its complex and prolonged two-phase preparation process. The centrifugation procedure, manipulation protocol, and addition of external agents were elaborated in detail. The physiology of PRP's mechanism of action (non-physiological polymerization), together with its advantages and disadvantages, was also explained, leading to the conclusion that it contains a lower concentration of growth factors compared to PRF and CGF due to the rapid release of large amounts of growth factors within 48 hours, resulting in the formation of a less resistant fibrin clot.

PRGF, as a representative of the second generation of autologous platelet concentrates, was also briefly described, including the centrifugation technique, growth factor concentration, and its incomplete autologous nature, which may lead to coagulopathies, blood-transmitted diseases, and immunological reactions caused by the use of anticoagulants.

Central attention was devoted to PRF (Platelet-Rich Fibrin), a representative of the second generation of autologous platelet concentrates embedded within a fibrin matrix, originally developed by Prof. Choukroun in 2001 and first described by Dohan et al. The generally accepted protocol proposed by Dr. Choukroun was described in detail as follows: 10 ml of intravenous blood centrifuged at 2700 rpm (400 g force) for 12 minutes in glass or glass-coated

tubes without anticoagulants or bovine thrombin, resulting in the immediate initiation of coagulation.

The absence of external agents enabled the simultaneous initiation of coagulation and separation of blood elements under the influence of centrifugal force, which represents a distinguishing feature of this type of concentrate. The action of the three forces during centrifugation was explained as the reason for the deposition of heavier blood elements at the bottom of the tube, while the most important components for this investigation — leukocytes (WBCs), platelets (PLTs), plasma, and coagulation factors — remained above them toward the top of the tube.

From this emerged the macroscopic description of PRF, which resembles a yellowish fibrin clot with a proximally positioned red blood cell (RBC) component rich in erythrocytes, continuing into a whitish buffy coat rich in platelets. Three clearly distinguishable layers were observed within it:

1. PPP (Platelet-Poor Plasma) represented the uppermost layer (supernatant), which was acellular and referred to as the serum layer.
2. PRF-Buffy Coat (fibrin clot layer) represented the middle layer. Platelets were concentrated within the first millimeter adjacent to the red component, and their concentration rapidly decreased toward the upper part of the clot, completely disappearing beyond one-half of the yellowish fibrin body.
3. The RBC layer represented the lowest layer and was rich in red blood cells.

At the end of the description of PRF, all of its advantages were systematically explained: the absence of biochemical modification or exogenous materials such as anticoagulants, $CaCl_2$, or bovine thrombin (making it more cost-effective and eliminating the risk of blood-borne diseases, immunological Ag/Ab reactions, and coagulopathies), ease of application and manipulation, shorter preparation time, and natural polymerization resembling a physiological blood clot, thereby enabling the characteristics of a slowly remodeling dense fibrin matrix.

The disadvantages of this platelet aggregate were also described: the requirement for rapid centrifugation simultaneously with the surgical intervention in order to prevent activation of the coagulation cascade, the necessity for a gingival biotype not thinner than 0.8 mm, maximum recession depth (RD) of 4 mm, minimum keratinized tissue width (KTW) of 2 mm, the requirement for sufficient vestibular depth, its short half-life, and the impossibility of storage in tissue banks.

At the conclusion of this section dedicated to PRF, due to the presence of 97% of platelets and 50% of leukocytes from the original blood volume, PRF was defined as an autologous platelet- and leukocyte-rich fibrin biomaterial. It was concluded that this biological surgical additive completely replaces the use of PRP.

Within the third generation of platelet concentrates, i-PRF (Mourão, 2015) – liquid injectable PRF – and CGFs (Concentrated Growth Factors; Sacco et al., 2006) were mentioned. The centrifugation protocol for CGF, the release time, as well as the quantity and type of released growth factors were described. Furthermore, conditions influencing the concentration of growth factors in PRF membranes were discussed, including variations in centrifugation protocols regarding time and rotational speed, centrifuge type, tube quality (glass, glass-coated

plastic, silicon-coated, or silicone-coated tubes), the acute cytotoxic effect of silica microparticles, the inclination of tube positioning within the centrifuge, the volume of collected blood, and the speed of venipuncture and manipulation of the collected blood sample.

Different views regarding the correlation between centrifugation time/speed and the release of growth factors (GFs) were elaborated. It was emphasized that reduced centrifugation speed leads to increased release of growth factors and leukocytes. Besides the conventional Choukroun protocol, several modifications were also discussed.

L-PRF (Choukroun, 2004), leukocyte- and platelet-rich fibrin, was described as a natural concentrate without the addition of anticoagulants or gelling agents, composed of a tetramolecular fibrin network incorporating 50% leukocytes, more than 95% platelet concentrates, and stem cells. Its preparation protocol, macroscopic clot appearance, mechanical and biological properties, physiology of action within surrounding tissues, and fields of application according to its qualitative characteristics were also described.

A-PRF (Ghanaati, 2014) was further elaborated through its preparation protocol and the promotion of the Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC), which enables incorporation of a higher number of platelets and leukocytes uniformly distributed throughout the matrix, thereby releasing significantly higher concentrations of growth factors. Positive characteristics of A-PRF in relation to angiogenesis, its role as a source of bone morphogenetic proteins (BMPs), and extracellular matrix formation were listed. A comparison between the qualitative-biological properties of A-PRF and L-PRF platelet clots was also presented, from which its broad spectrum of indications emerged, including coverage of vulnerable surfaces and exposed roots, treatment of MRONJ, socket preservation, and use as a component of “sticky bone.”

A-PRF+ (Fujioka, Kobayashi, Miron, 2016) was described as a modification of A-PRF. Its centrifugation protocol, again based on the LSCC concept, was explained. By reducing centrifugation speed, the g-force is proportionally decreased, resulting in uniform platelet distribution within the fibrin network and consequently demonstrating the highest level of growth factor release.

The third generation of platelet concentrates was further elaborated through i-PRF (Mourão, 2015) – liquid injectable PRF centrifuged at 700 rpm for 3 minutes. This liquid form of PRF, also developed according to the LSCC concept, constituted part of the materials and methods used in the present study. All advantages and disadvantages of this completely autologous platelet concentrate were discussed. It was defined as a superior variant of PRP with regard to growth factor levels, duration of growth factor release, and concentrations of leukocytes and platelets. Its manipulation, application, and indications were explained, including biomaterial coating (collagen membranes), combination with autologous biological products and bone substitutes in the form of sticky bone (GBR), formation of PRF blocks, and local soft tissue application to enhance the biological effects of platelet-rich fibrin through direct stimulation of regenerative processes.

The supernatant CGFs (Concentrated Growth Factors) were also briefly described as another variant of the same principle together with i-PRF. A short two-minute preparation protocol was explained, during which only the separation phase is activated, allowing the obtainment of a high-quality plasma concentrate containing coagulation factors and platelets without initiating the coagulation cascade.

Titanium-PRF and PRF lysate were only briefly mentioned as alternative forms of platelet concentrates with their own specific preparation protocols, indications, and biological characteristics.

The microscopic appearance of PRF was described as a three-dimensional fibrin network composed of thin, elastic, mature, and densely polymerized fibrin fibers in which numerous cells are entrapped, predominantly platelets, as well as concentrates of growth factors and cytokines. It was further explained that this physiological/natural polymerization of PRF enables enhanced entrapment of circulating cytokines, which are released only when the 3D fibrin matrix undergoes remodeling. This accounts for the slow, delayed, prolonged, and evenly distributed release of growth factors over a period of up to 28 days.

Finally, it was concluded that, besides containing platelets, leukocytes, and circulating stem cells, platelet-rich fibrin (PRF) also serves as a reservoir of numerous slow-releasing growth factors (released over 7, 10, 21, and up to 28 days), cytokines, and matrix glycoproteins such as thrombospondin-1. These components influence the regeneration of both soft and hard tissues by stimulating neoangiogenesis, fibroblast and osteoblast migration, proliferation, and differentiation, all of which are integral parts of wound healing, the central concept of regenerative surgical science.

It was emphasized that the entire biological activity of PRF results from its biological modifiers, primarily platelets, due to the alpha, dense, and glycoprotein granules they contain. Alpha granules are considered particularly important for wound healing enhancement because they contain numerous growth factors and cytokines, including:

- PDGF-BB – Platelet-Derived Growth Factor-BB
- TGF-β1 – Transforming Growth Factor Beta-1
- VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor
- IGF-1 – Insulin-Like Growth Factor-1
- b-FGF – Basic Fibroblast Growth Factor
- EGF – Epidermal Growth Factor
- IL-1β – Interleukin-1β
- IL-4 – Interleukin-4
- IL-6 – Interleukin-6

It was again concluded that all these growth factors, together with the unique and slowly remodeling three-dimensional fibrin scaffold network, are responsible for accelerated wound healing. Furthermore, the overall biological activity of PRF is essentially represented through the following processes occurring within the wound: angiogenesis, mitogenesis, immunomodulation, wound recolonization, osteogenesis, and entrapment of circulating stem cells.
The objectives established in this scientific research were based on extensive investigations conducted over the last three decades in the field of PRF biodynamics and biokinetics, as well as its complementary, inductive, and accelerative effects on the physiological regenerative processes of soft tissues during wound healing. The objectives were as follows:

1. to demonstrate that platelet-rich fibrin (PRF) represents an equal or approximately equivalent therapeutic alternative to SCTG.
2. to demonstrate that PRF, as a promoter of neoangiogenesis, leads to faster and improved revascularization of the surgical field compared with SCTG and thereby directly

participates in wound healing through adequate blood supply and nourishment of the newly formed periodontal attachment apparatus, thus contributing to periodontal healing.

3. to demonstrate that one of the major performances of PRF—immunomodulation is the principal factor responsible for coherent healing without inflammatory complications.
4. to demonstrate that PRF, as a surgical modality, through stimulation of fibroblast and osteoblast proliferation, migration, and differentiation, provides stable and long-term results regarding keratinized soft tissue healing as part of gingival recession management.
5. to demonstrate that contemporary autologous biological membranes (PRF) are economical, readily available in optimal quantities compared with SCTG, easier to manipulate from a surgical perspective (simpler preparation and application), and capable of eliminating postoperative discomfort due to the absence of a donor site and donor-site morbidity.

2. REVIEW OF ACHIEVEMENTS IN THE SCIENTIFIC FIELD RELATED TO THE SUBJECT OF THE RESEARCH

In the literature review, 27 studies conducted by eminent researchers in the field were analyzed. **Anton Sculean et all.**, in their study involving 14 subjects, performed histological evaluation of histomorphometric parameters such as the length of epithelial proliferations/extensions into the connective tissue, the number of newly formed blood vessels, and collagen fiber density, as well as immunohistochemical analyses for detecting different staining intensities of VEGF, CD31, and CD34 receptors. The results of this study suggested that, during histomorphometric and immunohistochemical evaluation of the collected samples, due to the biological component (growth factors and matrix glycoproteins) stimulating cell migration, wound healing, and tissue regeneration, PRF resulted in earlier neoangiogenesis and earlier tissue maturation compared with CTG.

Similar investigations were conducted by **Guiha et all.** According to their findings, the graft became vascularized on the seventh postoperative day. By the end of the second week, vascularization had decreased, while by the 28th postoperative day, graft and flap microvascularization had become almost normal. In this study, both the PRF and SCTG groups demonstrated a similar vascularization pattern regarding the number of newly formed blood vessels and vascularized zones one month postoperatively. Regarding epithelial changes, the following results were obtained: epithelial thickness in regions treated with CAF + PRF was similar to that observed with SCTG, except for the length of epithelial extensions, which in the PRF group demonstrated significantly greater depth in biopsy samples collected six months postoperatively. These well-developed epithelial proliferations within the keratinized epithelial layer contributed to greater resistance against external mechanical irritation.

In the randomized clinical study conducted by **Eren G. & Atilla G.**, which included 22 patients with Miller Class I and II recessions, the clinical efficacy of platelet-rich fibrin (PRF) combined with coronally advanced flap (CAF) in the treatment of localized gingival recessions was evaluated. A total of 44 recession defects were treated either with CAF + PRF (test group) or CAF + SCTG (control group), and clinical recession parameters were measured and compared before treatment and six months postoperatively. RD and RW values were significantly

reduced after six months in both groups ($p < 0.001$), whereas differences between groups were insignificant ($p > 0.05$). KTW values increased in both groups six months after surgery, although without statistically significant intergroup differences. CAL values decreased in both groups after six months, but no statistically significant difference was observed between groups. In contrast, PD values increased in the control group while remaining unchanged in the test group. Gingival thickness (GT) significantly increased in both groups over the six-month period. The authors concluded that a new perspective in periodontal surgery may exist, suggesting that localized Miller I and II gingival recessions can be treated equally successfully using CAF + PRF compared with CAF + SCTG

The evaluation and comparison of periodontal clinical parameters were also the objective of a case report presented by **Eren G. and Atilla G**. Their results demonstrated complete root coverage with both therapeutic modalities. RD values were significantly reduced in both groups, but after one postoperative year no statistically significant difference existed between them. KTW values progressively increased in the control group throughout the observation period, whereas in the test group the increase occurred only until the third postoperative month and remained stable until the end of the first year. Final KTW values favored the control group. PPD showed no significant changes in the test group, whereas in the control group a slight increase was observed. A moderate increase in GT was noted in both groups at the end of the postoperative period, but without statistically significant intergroup differences. Despite the limited number of studies involving histological evaluation of PRF-grafted areas and the short postoperative follow-up of one year, the authors concluded that CAF + PRF may be accepted as a soft tissue grafting protocol for shallow recessions.

In the review article and meta-analysis by **Rodas MAR et all.**, seven published studies involving a total of 122 patients were analyzed. This meta-analysis evaluated the clinical efficacy of PRF (205 surgical sites) versus SCTG (203 surgical sites) in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. After qualitative and quantitative analysis of six-month follow-up results, the following relationships were presented: the only parameter showing statistically significant intergroup differences was the width of keratinized gingiva (KMW, KAW, WKG), favoring the connective tissue graft due to the potential of the autologous connective matrix to support migration and cellular adhesion, thereby accelerating tissue regeneration. GR, PPD, and CAL values demonstrated statistical equivalence between groups ($p \geq 0.05$), which represented a surprising finding that changed paradigms and suggested a promising future for PRF membranes as an alternative or substitute for connective tissue grafts.Studies including histomorphometric analyses regarding the appearance, thickness, and length of epithelial extensions/proliferations (rete peg lengths) demonstrated no significant differences between groups during the first postoperative month. However, after six months, the experimental PRF group showed higher values compared with SCTG, indicating increased mechanical resistance of the recipient site treated with PRF grafts. Studies involving immunohistochemical analyses of CD34 and CD31 molecular marker expression demonstrated that angiogenesis and tissue maturation occurred earlier in PRF-treated sites, which also explained the earlier reduction in postoperative pain.

Garzon HS et all., in their blind prospective split-mouth controlled clinical study, performed comparative descriptive and quantitative analyses of values measured in bilateral localized Miller Class I and II mucogingival recessions on mandibular teeth. Twenty-six isolated recessions were distributed equally between the left and right sides of the mandible, with a follow-up period of 45 days. GR and KTW values showed no significant differences either

intra- or intergroup. The only statistically significant difference was found in GT (VSTT) values in favor of the control group, indicating more stable long-term clinical outcomes.

A randomized controlled split-mouth clinical study by **Oncu E et all.** was performed on 20 patients, analyzing 60 recession defects on maxillary teeth. KTW and GT significantly increased in both groups from baseline to six months postoperatively, although KTW values were higher in the control group, whereas GT values were higher in the experimental group. Significant improvement in CAL values was achieved with both techniques. PRF application also resulted in significantly reduced postoperative discomfort compared with SCTG-treated patients.

The aim of the systematic review and meta-analysis by **Miron RJ et all.** was to compare the performance of PRF + CAF with other modalities in root coverage therapy. This review included 17 randomized and prospective controlled clinical studies published between 2009 and 2019 with six-month follow-up periods. The use of PRF + CAF statistically significantly improved CAL values compared with CAF alone. No significant changes in KMW or PPD values were observed. Comparison between PRF + CAF and CTG + CAF demonstrated statistically superior KTW and root coverage outcomes in favor of the CTG group, whereas CAL and PPD outcomes were similar between groups. The authors concluded that CTG primarily enhances tissue keratinization. Therefore, PRF combined with CAF was considered a valid treatment modality for gingival recessions in cases with adequate initial KTW width as a preliminary inclusion criterion.

The review and meta-analysis by **Mancini L et all.** evaluated clinical parameters in the treatment of single and multiple Miller Class I recessions using combinations of surgical techniques. Fourteen randomized controlled clinical trials involving 275 patients and 611 surgical sites were analyzed. Results comparing CAF + CTG versus CAF + L-PRF demonstrated slightly higher mRC, KTW, and GT values in favor of CTG in single recessions. The authors concluded that L-PRF represents a valid substitute because it modifies the soft tissue phenotype, although CTG remains the gold standard in Miller Class I recession treatment due to its superior capacity for epithelial keratinization.

The review and meta-analysis by **Al Jasser R et all.** included ten randomized controlled clinical studies evaluating PRF effects in the treatment of Miller Class I and II recessions compared with conventional surgical procedures. The absence of statistically significant differences in intra- and intergroup comparisons led to the conclusion that PRF represents a comparable alternative to CAF in the treatment of Miller I and II gingival recessions.

The review article by **Madi M and Ahmed M. Elakel** evaluated the effect of second-generation platelet-rich fibrin (PRF), used either alone or combined with conventional materials, in enhancing periodontal regeneration. Twenty-six randomized controlled clinical studies published between 2009 and 2019 were included. Results demonstrated CAL gain and PD reduction with PRF compared with other techniques.

The narrative review by **Mijiritsky E et all.**, summarizing studies published between 1997 and 2020, provided a comparative qualitative analysis of the three generations of autologous platelet concentrates: PRP, PRF, and CGFs. The review offered an updated overview of their evolution, clinical outcomes, indications, advantages, and disadvantages. PRF was most commonly used in gingival recession treatment, either alone or combined with grafts/materials,

in intrabony defects (IBD), furcation lesions, and sinus augmentation procedures. Significant improvements in periodontal clinical parameters were observed with PRF use, and its application in dermal augmentation was also recognized.

In the review by **Miron RJ, Zucchelli G et all.**, 39 human randomized controlled clinical studies published until May 2016 were analyzed to determine the regenerative and reparative potential of PRF in improving bone and soft tissue formation in various dental procedures, including periodontal regeneration, GTR/GBR, socket preservation, and sinus lift augmentation. The authors concluded that PRF, either alone or combined with other materials, increased CAL values and reduced PPD, demonstrating statistically superior outcomes compared with alternative materials. Four studies comparing CAF + PRF versus CAF + CTG found no statistically significant differences in mean root coverage (mRC).

Moraschini V et all., in their review and meta-analysis, evaluated PRF performance compared with other therapeutic modalities in the surgical treatment of Miller I and II gingival recessions. Their results suggested that PRF did not improve RC, KTW, or CAL values in shallow gingival recessions compared with other surgical periodontal approaches.

The additive effects of L-PRF used together with CAF in the management of Miller I and II recessions were investigated in the systematic review and meta-analysis by **Panda S et all.**, which included eight randomized controlled clinical studies involving 167 patients and 470 recession defects. Statistically significant increases in GT values were found in the test group during treatment of single recessions. A positive but statistically insignificant trend toward increased KTW/WKG was also observed. The authors concluded that L-PRF + CAF represented a favorable root coverage option for Miller I and II single recessions due to the additive regenerative potential of L-PRF.

Rucha Sh et all. reviewed the latest knowledge regarding platelet concentrates, their clinical applications, biological activities, technical modifications, and optimization, with particular emphasis on PRF as a surgical biological additive. Central attention was devoted to the biological mechanisms through which PRF enhances regenerative processes and to the technological progress of PRF from its origins to the present day. All recent scientific advancements regarding PRF preparation protocols aimed to maximize biological effects and growth factor-induced cellular activity.

Authors **Uraz A.et all.**, in their split-mouth randomized controlled clinical study, included 15 patients with 106 buccal gingival recessions and performed a quantitative comparison of clinical periodontal parameters within and between the test (CAF+PRF-M) and control (CAF+e-MCTG) groups at baseline and after a 6-month follow-up period. In the treatment of maxillary recessions, both groups demonstrated a significant gain in CAL values 6 months postoperatively ($p<0.05$), although no statistically significant differences were found between the two groups. A reduction in PPD values was also observed after 6 months; however, the differences within and between the groups for this parameter were not statistically significant. Regarding KTW, both groups showed a significant increase in its value. RD/GR values 6 months postoperatively were significantly reduced in both groups, with statistical significance within the groups but without significance between the groups. In the treatment of mandibular recessions, the following results were obtained: RD values showed a marked decrease, with statistical significance between the groups. In both groups, KTW values increased, with the test group being superior to the control group, demonstrating a statistically significant

difference. A significant reduction in GR values was observed in both groups, as well as a reduction in CAL values, although significance was found only in the intergroup comparison (p=0.002). The authors concluded that, regarding the predictability and efficacy of the obtained results, these two treatment modalities could be considered equivalent, each with its own advantages and disadvantages.

The randomized clinical study conducted by authors **Kumar A, et all.** between 2013 and 2015 qualitatively and quantitatively compared, described, and evaluated the effects of autologous PRF or CTG grafts used in conjunction with CAF in the treatment of Miller Class I and II gingival defects. The study included 36 patients with 45 localized maxillary buccal recessions. Regarding the vertical recession dimension (VGR/RD), the best results were obtained with CAF+PRF, achieving 74.4% root coverage. A statistically significant increase in GT values was observed in the CAF+CTG group. A significant reduction in PPD values was noted in the test group, whereas changes in the control group were not significant. Likewise, a statistically significant improvement in CAL values was found in favor of the experimental group (CAF+PRF) at the 3rd and 6th postoperative months. Improvement in KTW values was observed in all groups and was attributed to the tendency of the mucogingival junction to re-establish its original position at the demarcation between basal bone and the alveolar process, leading to an increase in keratinized mucosa. Based on the obtained results, the authors concluded that although CTG is still considered the "gold standard" in the treatment of this type of recession, PRF should not be regarded as inferior as an alternative material, especially with regard to %CRC benefits and patient acceptance.

The randomized, controlled, single-blind split-mouth study by authors **Shivakumar et all.**, included 10 patients (18–45 years old) with a total of 20 bilateral recessions, one on each side per patient. The aim of this comparative study was to evaluate the effect of PRF as an adjunct to CAF in the treatment of isolated bilateral Miller Class I and II gingival recessions by comparing clinical periodontal parameters between the two techniques. All groups demonstrated improvements in all measured periodontal parameters, although these were not statistically significant. The only statistically significant difference between the groups was found in GTh/MTh (gingival/mucosal thickness) values at 3 and 6 months postoperatively, favoring the test group (1.58 mm) over the control group (1.31 mm) 6 months after surgery. Regarding PPD, KTW, and CAL values, no significant differences between the groups were found. The authors concluded that PRF as an adjunct to the CAF technique provides superior results in terms of %CRC gain, as well as additional benefits related to CAL and KTW values in the treatment of this type of gingival defect.

Evaluation of the safety and efficacy of L-PRF membranes as a substitute for CTG in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions with HGR/RD not less than 3 mm was the subject of investigation in the study by authors **Tunali M, et all.** In this study, conducted from June 2009 to August 2011, 10 patients with a total of 44 bilateral multiple recessions affecting adjacent teeth participated. The authors suggested that L-PRF for recessions larger than 3 mm could serve as an alternative graft material without the need for an additional surgical intervention.

Collins R. J. et all., in their randomized split-mouth study conducted on 10 patients with localized single Miller Class I and II gingival recessions in both jaws, compared GR (p=0.63), PPD (p=0.67), and GT/VSTT values. They concluded that there was no statistically significant

difference in the aforementioned clinical parameters during intergroup comparison between the test group (PRF+CAF) and the control group (CTG+CAF).

In the randomized controlled clinical study by **Sonam Mufti et all.**, conducted on 32 single Miller Class I recessions, a comparative evaluation of clinical periodontal parameters (VGR, CAL, KTW/HKT, and VSTT/TKT) was performed between the test group of 16 gingival recessions treated with PRF+CAF and the control group of 16 isolated recessions treated surgically with CTG+CAF. Significant changes were observed in the test (PRF+CAF) group in terms of increased CAL, KTW/HKT, and VSTT/TKT values, while a reduction in VGR values was noted. In the control (CTG+CAF) group, no statistically significant changes were observed in CAL and KTW/HKT values, although significant increases in VGR and VSTT/TKT values were found. During intergroup comparison, significant differences were identified only for CAL and VSTT/TKT values.

Evaluation of the influence of the number of PRF membranes used on clinical periodontal parameters was investigated by **Culhaoglu R. et all.** in their randomized controlled clinical study conducted on 22 subjects with 62 isolated single Miller Class I recessions in both jaws. Comparative evaluation of clinical periodontal parameters was performed at 1, 3, and 6 months postoperatively. VGR/GR values were similar in all groups at 1 month postoperatively. Throughout the postoperative period, PPD/PD values remained similar in all groups, without statistically significant differences ($p>0.05$). The increase in KTT/VSTT values was significantly greater ($p<0.05$) in the control group at the 3rd and 6th postoperative months compared to the test groups. KTW values were significantly increased in the control group at 3 months postoperatively, whereas at 6 months postoperatively a significant increase was also observed in test group 1, where 2 layers of PRF membrane were used. Although CAL values were initially similar in all groups, higher values at the end of the study were observed in the CTG control group and in test group 2, where 4 layers of PRF membrane were used.

Authors **Macedo Lunes C. T. et all.**, in their split-mouth randomized clinical study conducted on 14 patients, evaluated the success of root coverage by comparing periodontal parameters measured preoperatively and postoperatively using two mucogingival surgical modalities, PRF versus CAF, in the treatment of bilateral maxillary Miller gingival recessions. The authors found no significant differences in GR/RD, PPD/PD, CAL, and GT values between the groups postoperatively. A statistically significant difference was found only for KTW values in the PRF-treated group. GR/RD/VR values significantly and progressively decreased in both groups during the postoperative period, with lower values observed in the CTG group.

The systematic review by **Amine K. et all.**, constructed from multiple randomized clinical studies involving a total of 390 patients (606 isolated recessions), demonstrated the clinical efficacy of alternative methods in the surgical treatment of Miller Class I recessions through comparison of periodontal outcomes using different materials with the same CAF surgical approach. One of the alternative materials was PRF autologous platelet concentrate combined with CAF.

Ucak T. O. et all., in their controlled randomized clinical study involving 72 subjects divided into test and control groups, clinically evaluated the influence of liquid/injectable i-PRF in the surgical treatment of Miller Class I recessions by comparing several periodontal clinical parameters. The obtained results demonstrated a statistically significant reduction in GR/RD values and a significant increase in KTW values in the test group.

PRF as an adjunctive material was the main focus of the investigations conducted by **Keceli G. H. et all.** In their randomized parallel controlled clinical study, the adjunctive effect of PRF in the treatment of Miller Class I and II buccal recessions was evaluated by comparing periodontal parameters measured before and after surgery in both groups. Similar baseline VR and CAL values in both groups significantly decreased postoperatively ($P<0.001$), without significant intergroup differences. PPD values showed almost no changes preoperatively or postoperatively in either intergroup or intragroup comparisons. KTW significantly increased ($p<0.001$) in both groups 1 month postoperatively, after which the values remained stable throughout the observation period. No intergroup significance was observed during the entire follow-up period. TT values showed statistically significant increases ($p<0.001$) during intergroup comparison, as well as significant increases in TT values ($p<0.05$) within the test group itself. Based on the obtained results, the authors concluded that PRF as an adjunctive material only slightly enhanced the effect of the already accepted gold standard CAF+CTG, except for its advantage regarding increased TT (tissue thickness) values in the group where PRF was used.

3. RATIONALE OF THE WORKING HYPOTHESES AND THESES

The following hypotheses were presented in the doctoral dissertation:

Hypothesis 1:

PRF is an equal or approximately equal alternative substitute for CTG in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions.

Hypothesis 2:

The advantages and disadvantages of PRF, evaluated from the perspective of the cost–benefit relationship, unequivocally indicate its applicative value as a primary treatment modality in all cases of shallow soft-tissue recessions with KTW ≥2.5 mm, RD ≤4 mm, and GT ≥1.5 mm

Hypothesis 3:

The acceleration of wound healing following the use of PRF in the treatment of localized gingival recessions is driven by the vascular response (early neoangiogenesis and revascularization), which represents the mechanism through which PRF regulates tissue regeneration.

Hypothesis 4:

By enhancing soft-tissue and bone wound healing, in which vascularization of the grafted area plays an essential role, PRF has a direct impact on the predictability of long-term graft success and stability, thereby becoming a potential grafting material in the treatment of gingival recessions.

Hypothesis 5:

The immunomodulatory effect of PRF significantly reduces the degree of postoperative inflammation in areas treated with this autologous concentrate.

4. APPLIED SCIENTIFIC METHODS AND METHODOLOGY

This cohort prospective study was conducted at the Clinic for Oral Surgery and Implantology at the UHCC "St. Panteleimon"–Skopje, in collaboration with the Institute of Pathological Anatomy–Skopje.

The central concept of this study, PRF – second generation platelet-rich fibrin, was the subject of investigation in this dissertation. Through the assessment and comparison of the obtained values of clinical parameters, as well as the results derived from histomorphometric and immunohistochemical analyses during the surgical treatment of localized gingival recessions (Miller Class I and II) using platelet-rich fibrin (PRF), compared with subepithelial connective tissue graft (SCTG) as the gold standard, the study aimed to determine and demonstrate that PRF is an equal or approximately equally effective alternative substitute for SCTG in the treatment of Miller Class I and II localized gingival recessions.

4.1. MATERIAL

This study included 60 subjects (male and female) indicated for mucogingival surgical correction of gingival recession using a combination of two techniques: (CAF+PRF) – test group and (CAF+CTG) – control group. The patients were selected according to previously established inclusion criteria and local as well as general exclusion criteria.

All patients signed a Questionnaire and an Informed Consent form in accordance with the Helsinki Declaration (1998/2008 revised), and were simultaneously informed about the study protocol, which had previously been approved by the Ethics Committee of the Institution.

In addition to explaining the entire procedure, the protocol also included clarification of the preoperative preparations/Etiotropic Phase (initial therapy – Phase I). Several weeks preoperatively, mechanical decontamination/debridement of the oral environment was repeatedly performed, including removal of soft and hard deposits, periodontal pocket debridement - Scaling and Root Planing (SRP). The teeth indicated for surgical intervention were mechanically cleaned with abrasive paste and subsequently polished using rubber cups, after which instructions for proper oral hygiene maintenance (modified Stillman toothbrushing technique) were provided. Any premature contacts (traumatic occlusion) were eliminated, and patients were educated regarding the elimination of harmful habits etiologically associated with gingival recession.

Immediately before the intervention, the patient rinsed the mouth with 10 ml/0.05% cetylpyridinium chloride, while the extraoral region was disinfected with 10% Betadine (povidone iodine).

The postoperative protocol consisted of the following: antibiotic therapy with Metronidazole 400 mg tablets, prescribed 3 times daily, initiated 3 days before surgery and continued for an additional 7 days postoperatively. Instructions were given regarding oral hygiene maintenance, application of cold compresses over the operated area for 48 hours, and adherence to a cold liquid/soft diet during the first postoperative week.

Due to difficulties and pain during oral hygiene maintenance in the first 2–3 postoperative weeks, patients were advised not to brush the teeth in the treated area, but instead to rinse with antiseptic/chemical agents (0.05% cetylpyridinium chloride, 2–3 times daily for 1 minute) for 2 weeks, while teeth in the operative field were gently cleaned using cotton pellets. Toothbrushing with an Ultra Soft Brush was recommended after the first postoperative month.

For pain control, NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) were prescribed as needed, including administration 1 hour before the intervention. Additionally, Vitamin D3 2000 IU once daily was prescribed for a duration of 4–6 months.

The participants were divided into two groups: a control group treated with SCTG and an experimental/test group treated with PRF. Clinical and paraclinical investigations were individually performed for each patient at precisely determined time intervals.

Among the variations of therapeutic modalities, this study included interventions in the area of isolated recessions using a coronally advanced flap (CAF) design in a full-split-full technique combined with:

1. CAF + subepithelial connective tissue graft (SCTG)
2. CAF + second-generation platelet-rich plasma, A-PRF and I-PRF (Choukroun et al., 2004)

4.2. METHODS

4.2.1. Surgical Protocol

4.2.1.1. CAF – Coronally Advanced/Displaced/Positioned Flap

This section described the CAF design according to the method of de Sanctis & Zucchelli (2000), whereby a trapezoidal partial-thickness flap in a split-full-split technique was obtained in the corono-apical direction.

Elevation of the flap in partial thickness in the papillary region enabled preservation of tissue thickness, while lateral to the apex conditions were created to facilitate coronal repositioning of the flap. This approach also allowed preservation of periosteal structures and stability of the flap after repositioning.

Coronal repositioning of the flap, one of the crucial factors for successful root coverage, was achieved through elimination of all muscle insertions within the flap thickness that could create tension. This was performed using a scalpel beneath the mucosa with movements parallel to the external mucosal surface, so-called superficial incisions, as well as deep incisions above

the periosteum and parallel to the bone, extending laterally and mesially from the tooth apex as well as caudally, in order to obtain maximal flap mobility.

In this manner, the split-full-split flap and the recipient site, namely the vascular connective tissue bed intended for placement of one of the autotransplants/grafts, were created.

The text further discussed the importance of the initial flap thickness as a predictable variable for long-term maintenance of achieved root coverage, as well as the fact that both the initial flap thickness and flap design influence connective tissue microcirculation.

It was suggested that tension is inversely proportional to recession reduction, and that flap release, i.e., a tension-free flap, is one of the crucial factors in periodontal surgical treatment of gingival recessions.

The exposed root surface was mechanically instrumented using Gracey curettes and subsequently with a diamond bur. Root conditioning was performed using 24% EDTA for 2 minutes, followed by treatment with a concentrated doxycycline solution for an additional 2 minutes.

4.2.1.2. SCTG – Subepithelial Connective Tissue Graft

This section explained the harvesting of the connective tissue autograft following administration of anesthesia (3% Scandonest plexus anesthesia using a carpule syringe) from the patient's palatal region with a No. 15 scalpel.

The primary donor site for harvesting grafts intended for recession treatment was the palatal area extending from the second premolar to the second molar, with emphasis on graft quality, since the lamina propria contains less adipose and glandular tissue and predominantly mature collagen with dense collagen fibers.

The thickness of the CTG ranged between 1.0–1.5 mm.

The SCTG was harvested using 1, 2, or 3 incisions, or as a free gingival graft (FGG) with 4 incisions, which was subsequently deepithelialized by removing 1–2 mm of epithelium. Similarly, FGG harvested from the tuber maxillae was obtained using an elliptical incision posterior to the maxillary tuberosity and then split internally to achieve greater width.

The resulting wounded surfaces (palatal or tuber maxillae donor sites) represented secondary surgical fields and primary causes of pain, bleeding, and postoperative discomfort. In FGG cases, these donor sites were covered using collagen membranes, Gelastip, Solcoseryl, PerioPac, PRF membrane/fibrin dressing (PRF-enriched palatal bandage), over which W-locking sutures were placed.

In SCTG cases, the epithelium of the palatal flap at the donor site was closely adapted to the periosteum to reduce blood clot size and promote tissue revascularization. For these reasons, placement of interrupted sutures was contraindicated because of the risk of flap dehiscence and necrosis; therefore, the aforementioned W sutures were used instead.

Positioning of the SCTG was performed with extension over cementoenamel junction at least 3 mm and minimal mesiodistal extension.

The possibility of leaving one-third or even one-half of the SCTG exposed, considered one of its advantages, allowed the flap, in situations of tissue deficiency or tension, not to be positioned excessively coronally. In contrast, PRF requires coronal flap positioning no more than 1 mm above the CEJ because of the faster resorption of exposed PRF.

The autograft was subsequently fixed using resorbable Vicryl (5-0) sutures with interrupted sutures or horizontal mattress sutures to the adjacent apical soft tissue and vertical mattress sutures to the deepithelialized papillae.

4.2.1.3. A-PRF – Advanced Platelet-Rich Fibrin

Twenty milliliters of venous blood were collected from the antecubital vein by venipuncture using the Vacutainer system into two sterile plastic vacuum tubes coated with glass (A-PRF tubes), without anticoagulants or citrate additives. The entire procedure was performed rapidly, and immediately after blood collection, the tubes were centrifuged according to the protocol of Dr. Choukroun from 2004, characterized by lower centrifugation speed but longer duration (1300 rpm/8 min), using a specially designed centrifuge – BIOBASE LC-H4K, Biobase, Jinan, Shandong, China.

After centrifugation, the tubes were placed on a laboratory stand and left open for 5 minutes while covered with gauze. Using anatomical forceps, the two obtained fibrin clots were removed from the tubes, after which the lower red portion was excised with surgical scissors, leaving only the parts closest to the buffy coat (the 1 mm portion richest in platelets).

Further manipulation was performed either manually (serum extrusion by hand using gauze, with membrane folding if necessary) or mechanically using a PRF box. In the mechanical method, the two platelet clots were placed on a metal grid and compressed with another flat metal plate in order to expel the serum, leaving the membranes adhered to the plate.

The resulting membranes were folded to obtain the desired thickness of approximately 2 mm, but only when the recipient site was larger, i.e., when adequate thickness could not be achieved simply by layering the membranes one over another.

During positioning within the connective tissue recipient bed, the PRF membrane was placed coronally no more than 1 mm above the CEJ, and due to the possible resorption of exposed PRF, it was completely covered by the flap. The membranes were layered over one another (when sufficient thickness was available), and due to their adhesive properties, they were not sutured. Instead, they were gently fixed beneath the mesiodistal borders of the recipient site, which had previously been carefully undermined several millimeters in width above the periosteum. In this manner, the PRF membranes were practically “locked” within the proximal borders of their recipient bed.

Repositioning and suturing of the flap over both variants of autologous grafts were performed identically. The flap was positioned coronally, with its marginal edge ending on the enamel, approximately 1 mm or as coronally as possible above the cementoenamel junction.

The best clinical results regarding root coverage were achieved when, after flap elevation, the flap adapted passively and freely over the exposed root surfaces or membranes. The adapted flap was sutured using non-resorbable polypropylene (5-0) sutures with horizontal sling sutures (single-sided, double-sided, or modified) individually around each tooth with recession, as well as interrupted sutures for the adjacent soft tissue and previously deepithelialized interdental papillae.

Finally, gentle indirect/external pressure was applied over the operative field for 3 minutes in order to reduce the thickness of the blood clot. In this part of the surgical procedure, the principles of a tension-free flap were implemented.

4.2.1.4. I-PRF – Injectable Platelet-Rich Fibrin

Liquid injectable PRF was obtained by centrifugation of 20 ml venous blood according to the protocol of Dr. Choukroun (2004), at 700 rpm for 3 minutes, using specially designed plastic I-PRF tubes without any coating.

After centrifugation of the two I-PRF tubes, a light-yellow liquid, the so-called supernatant, was observed in the upper part of the tubes. This supernatant was aspirated and used as an injectable form of platelet concentrate.

This liquid concentrate was applied at the end of the intervention, after flap suturing, by performing several gentle punctures into the surrounding tissue in the immediate vicinity of the flap, while simultaneously depositing small quantities of the concentrate. The injections were performed using a fine-gauge needle mesially and distally to the flap in the surrounding tissue, as well as at the base of the two papillae adjacent to the treated tooth.

In this way, concentrated quantities of growth factors were reintroduced, which would additionally potentiate and accelerate tissue wound healing, as a result of the biological properties of this generation of platelet concentrates, through the manifestation of angiogenic, regenerative, and anti-inflammatory effects.

At the very end, the remaining I-PRF was gently used to irrigate the entire operative field (the flap and sutures).

4.2.2. Clinical Investigations

4.2.2.1. Clinical Periodontal Parameters

In this study, clinical parameter recordings were performed at three measurement time points:

- Baseline time point – 1 day preoperatively
- Second time point – 1 month postoperatively
- Third time point – 6 months postoperatively

The following clinical periodontal parameters were measured:

1. Recession depth (GR/GD/VGR) – the distance from the cementoenamel junction (CEJ) to the margin of the marginal gingiva;
2. Probing pocket depth (PPD/PD – probing pocket depth/pocket depth) – the distance from the margin of the marginal gingiva to the bottom of the periodontal pocket;
3. Clinical attachment loss (CAL) – (CAL = GR + PPD), defined as the distance from the CEJ to the bottom of the periodontal pocket;
4. Width of keratinized gingiva (KAW – keratinized attachment width / KMW – keratinized mucosa width / WKG – width of keratinized gingiva) – the distance from the marginal gingival margin to the mucogingival junction (MGJ), according to Lang & Löe;
5. Gingival biotype (thin ≤1.5 mm or thick ≥2.5 mm) according to Ochsenbein & Ross, assessed using the TRAN technique (transparency of the periodontal probe);
6. Gingival thickness (GT) – the distance from the gingival surface to the bone surface measured in millimeters, assessed by TGP – transgingival probing/bone sounding (Vandana & Savitha method).

Measurements of GR, CAL, KTW, and PPD were performed using a Williams graduated periodontal probe (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) with a rounded tip and sequential millimeter gradations at 1, 3, 5, 7, and 9 mm.

Measurements of GT were performed by transgingival probing/bone sounding (TGP) according to Vandana & Savitha, using a #15 endodontic spreader with a rubber stopper.

Gingival biotype was evaluated noninvasively through direct visual assessment using the TRAN technique (transparency of the periodontal probe), whereby the periodontal probe was inserted beneath the marginal gingiva parallel to the midfacial aspect, and evaluation was based on the transparency of the probe (its shadow or contour visibility).

4.2.3. Paraclinical Investigations

4.2.3.1. Histomorphometric Analyses

Histomorphometric analyses were performed 1.5 months postoperatively. A biopsy specimen with a diameter of 2 mm was obtained from the middle portion of the grafted site, at a distance of 2 mm from the marginal gingiva, using a micro-gum punch.

The obtained material was placed at the Clinic for Oral Surgery into a sterile syringe filled with physiological saline solution and subsequently transported to the Institute of Pathological Anatomy for further descriptive histomorphometric analysis.

All collected tissue sections were fixed within the next 24 hours using a 10% formalin/formaldehyde solution, after which they were processed in an autotechnicon and transferred to the embedding apparatus.

Following dehydration, the samples were embedded in paraffin in a buccolingual direction as perpendicular as possible to the tissue surface.

Using a microtome, 5 µm thick sections were obtained sequentially and mounted onto laboratory glass slides.

All sections were stained with Hematoxylin/Eosin (H&E staining) and Masson's Trichrome (M&T) staining, after which the Lucia software was used to determine:

1. Length of epithelial proliferations/extensions (rete peg length);
2. Number of newly formed blood vessels in relation to the surrounding visual field.

4.2.3.2. Immunohistochemical Investigations

In this study, 5 µm sections were successively extracted from the harvested tissue samples and subsequently subjected to immunofluorescent staining (immunohistochemistry). The tissue samples collected were fixed in 10% neutral buffered formalin. Sections of the formalin-fixed and paraffin-embedded tissue underwent a pretreatment procedure consisting of deparaffinization and hydration, performed in an appropriate heat-induced epitope retrieval apparatus (HIER), in order to expose the epitopes on the surface of the target cells in the fixed tissue.

The paraffin-embedded tissue blocks, previously fixed in formalin, were cut with a microtome into sections with a maximum thickness of 5 microns and mounted on microscope slides (polylysine-coated slides) specifically designed for immunohistochemical staining. The thin tissue section cut on the microtome was placed in hot water at 59°C, where it floated on the surface, and was then transferred onto the surface of the slide. The prepared slides containing paraffinized tissue were placed in a thermostat to dry and deparaffinize thoroughly at a temperature of 59°C for 20 hours.

After completion of the deparaffinization process in the thermostat, the slides were arranged on appropriate holders and immersed in two containers of the apparatus. The containers were filled with distilled water containing Target Retrieval Solution (low pH or high pH, depending on the antibodies applied), diluted 1:50.

Immunohistochemical methods are based on the detection of specific substrates within cells and tissues by identifying their antigenic properties. Antibodies that bind to the antigen are used to demonstrate the presence of antigens. An immune reaction was utilized in which a secondary antibody directed against the primary antibody was conjugated with a dye released through an enzymatic reaction, and the analysis was performed under a light microscope.

Animal-derived monoclonal and polyclonal antibodies were used for the detection of:

- VEGF – vascular endothelial growth factor (polyclonal antibody Alexa Fluor-rabbit 568 antibody);
- CD31 (monoclonal antibody Alexa Fluor-mouse 635);
- CD34 (monoclonal antibody Alexa Fluor-mouse antibody).

These antibodies were incubated in the dark for 1 hour, with the exception of the CD34 monoclonal antibody. In this manner, an assessment of the degree of vascularization was performed 1.5 months postoperatively in both groups, visualized by fluorescence microscopy (Zeiss Axio Observer, Jena, Germany) at magnifications of ×10, ×20, ×30, and ×40.

1. **VEGF** is an important signaling protein and a potent stimulator, i.e., a powerful inducer of angiogenesis in vivo, as well as a specific mitogen for endothelial cells in vitro. It is the principal regulator of blood vessel formation during embryonic development and in physiological processes in adults, such as wound healing. For these reasons, it is highly expressed during the healing stages of periodontal disease.
2. **CD31**, also known as Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1), is a surface cellular adhesion molecular marker that plays an important role in endothelial cell adhesion to leukocytes.
3. **CD34** is a molecular marker of endothelial proliferation during angiogenesis. It is a highly glycosylated transmembrane glycoprotein-sialomucin that functions as a pan-endothelial marker in vascular physiology, expressed on the luminal surface of non-proliferating endothelial lining cells of blood vessels and capillaries. It functions as a pro-adhesive ligand (receptor protein), assisting in the directed migration of hematopoietic stem cells (HSCs) and endothelial cell migration during vascular formation.

4.3. STATISTICAL ANALYSIS

The data obtained from the study were processed using the SPSS software package, version 26.0 for Windows.

Qualitative data series were analyzed as ratios, proportions, and rates, and the obtained results were presented as absolute and relative numbers.

Quantitative data series were analyzed using measures of central tendency (mean, median, minimum and maximum values, and percentiles), as well as measures of dispersion (standard deviation and standard error).

Pearson’s Chi-square test, Fisher’s exact test, and Fisher-Freeman-Halton test were used to determine associations between certain qualitative variables within the study groups. The Difference test was used for comparison of proportions.

Differences between dichotomous dependent variables in two or more dependent samples were determined using McNemar’s test, Cochran’s Q test, and McNemar-Bowker test, according to the individual characteristics of each parameter of interest.

The Shapiro-Wilk W test was used to determine the normality of frequency distribution in the examined numerical data series.

Two or more independent numerical series with non-normal frequency distribution were analyzed using the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis H test, respectively.

The analysis of two or more dependent numerical variables was performed using the Friedman test and Wilcoxon signed-rank test. Bonferroni correction was used to determine the level of significance in order to avoid Type I error.

A two-tailed analysis with a significance level of $p < 0.05$ was used to determine statistical significance.

5. RESULTS OBTAINED AND THEIR SIGNIFICANCE

The analysis according to the general characteristics of the sample referred to the distribution of patients from both groups according to four selected parameters: gender, age, smoking status, and comorbidities.

5.1. GENDER

The analysis of patients with a clinical indication for mucogingival surgical correction of isolated gingival recession according to gender, as well as the male/female ratio, was performed for the entire study sample and separately for each of the two groups (CAF+PRF / CAF+SCTG).

In the total study sample of 60 patients (100%), the total number of male and female patients was 34 (56.67%) and 26 (43.33%), respectively, with a male-to-female ratio of 1.3:1, without a statistically significant difference in their percentage distribution.

- CAF+PRF group: 24 (80%) males vs. 6 (20%) females, with a male:female ratio of 4:1.
- CAF+SCTG group: 10 (33.33%) males vs. 20 (66.67%) females, with a male:female ratio of 1:2.

A statistically significant association was found between patient gender and the group to which they belonged (CAF+PRF / CAF+SCTG), for p=0.0003, indicating a significantly lower number of female patients in the CAF+PRF study group (20%).

5.2. AGE

Approximately 90% of the world population by the age of 60 has at least one tooth with a recession up to 1 mm, while the distribution of recessions greater than 3 mm is approximately 40% of the overall population.

In the entire sample of patients with a clinical indication for mucogingival surgical correction of isolated gingival recession, the mean age was 39.37±10.40 years, with a minimum/maximum age of 20/60 years, and 75% of patients younger than 44.5 years.

The mean age of patients in the CAF+PRF group (study group) was 41.30±8.33 years, with a minimum/maximum age of 29/55 years, and 50% of patients aged ≤39 years.

In the CAF+SCTG group (control group), the mean age was 37.43±11.96 years, with a minimum/maximum age of 20/66 years, and 50% of patients aged ≤38 years.

The analysis did not indicate a statistically significant difference between the two groups (CAF+PRF / CAF+SCTG) regarding patient age (Z=1.789; p=0.0736).

5.3. SMOKING STATUS (not more than 10 cigarettes per day)

The entire patient sample, as well as each of the two groups CAF+PRF (study group) and CAF+SCTG (control group), was analyzed with regard to smoking status.

Smoking is included as an exclusion criterion in the majority of studies because it is well known that smokers exhibit an altered tissue response and that nicotine interferes with initial tissue regeneration, generally impairing wound healing.

In the entire patient sample, 10 patients (16.67%) were smokers.

In the study group treated with platelet-rich fibrin (CAF+PRF), only 3 patients (10%) were smokers, whereas in the control group treated with subepithelial connective tissue graft (CAF+SCTG), 7 patients (23.33%) had a positive smoking status.

No statistically significant association was found between smoking status and the group to which the patients belonged (CAF+PRF / CAF+SCTG) for p=0.1658.

5.4. COMORBIDITIES INCLUDED IN ASA I AND ASA II

Patients from both groups, CAF+PRF (study group) and CAF+SCTG (control group), were analyzed regarding the absence/presence of comorbidities.

In the CAF+PRF group (study group) and the CAF+SCTG group (control group), the presence of comorbidities was observed in 5 (16.67%) and 6 (20%) patients, respectively.

No statistically significant association was found between the presence of comorbidities and the group to which the patients belonged (CAF+PRF / CAF+SCTG) (χ^2=0.111; df=1; p=0.7386).

The most frequently reported comorbidities were controlled hypertension and hypothyroidism.

5.5. CLINICAL PERIODONTAL PARAMETERS

5.5.1. PPD/PD – Probing Pocket Depth

Probing pocket depth (PPD) represents the distance from the margin of the gingiva to the bottom of the periodontal pocket and was analyzed both intragroup and intergroup for each of the two patient groups: CAF+PRF (study group) and CAF+SCTG (control group). The analysis was performed at three time points: baseline, 1 month, and 6 months postoperatively, and the values were expressed in millimeters (mm).

During intragroup comparison (within the same group), both the experimental/test group (PRF+CAF) and the control group (SCTG+CAF) demonstrated the highest PPD values at baseline (1 day preoperatively), followed by a reduction in PPD values at all subsequent measurements (0–1 month, 1–6 months, and 0–6 months).

The lowest PPD values in both groups were recorded 6 months postoperatively:

- In the PRF+CAF group, PPD decreased from 1.67±0.85 mm at baseline to 0.37±0.64 mm at 6 months.
- In the SCTG+CAF group, PPD decreased from 1.82±1.20 mm at baseline to 0.35±0.69 mm at 6 months.

During the INTRAGROUP COMPARISON, this reduction in PPD values was statistically significant at all time points in both groups:

- PRF+CAF: $\chi^2(2)=45.376$; $p=0.0001$
- SCTG+CAF: $\chi^2(2)=50.782$; $p=0.0001$

Additionally, in order to determine the source of significance in PPD differences within each group separately, a post hoc analysis was performed using the Wilcoxon signed-rank test.

In the CAF+PRF (study) group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed-Ranks Test demonstrated a statistically significantly lower PPD value at each subsequent measurement compared with the previous one.

- In the 6 months/baseline comparison, a reduction in PPD values ($Z=-4.673$; $p=0.0001$) was observed in 29 patients (96.67%), while an increase was observed in only 1 patient (3.33%).

The same measurements were performed in the CAF+SCTG (control) group. For $p<0.02$, the Wilcoxon Signed-Ranks Test again demonstrated significantly lower PPD values at each subsequent measurement compared with the previous one.

- In the 6 months/baseline comparison, a reduction in PPD values ($Z=-4.798$; $p=0.0001$) was present in all 30 patients (100%).

The obtained results demonstrated a statistically significant reduction in PPD values during intragroup comparison in both the PRF study group and the SCTG control group.

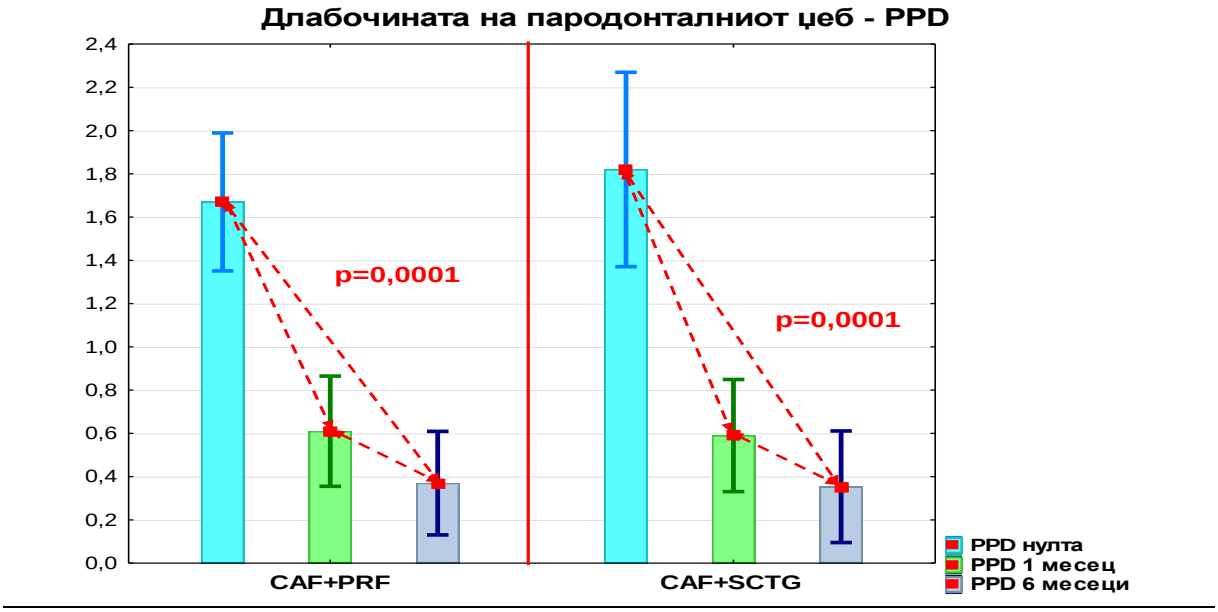
Difference in PPD Between Baseline and 6 Months

A comparison was performed regarding the difference in mean PPD values between baseline and 6 months postoperatively for each group.

- In the CAF+PRF group, the PPD difference (baseline–6 months) was 1.30±0.78 mm.
- In the CAF+SCTG group, the difference was 1.47±0.94 mm.

The analysis did not indicate a statistically significant difference between CAF+PRF and CAF+SCTG regarding the difference in mean PPD values between baseline and 6 months (Z=-0.118; p=0.9058).

Regarding the intergroup comparison between the two groups across all three measurements, no statistically significant difference was found.



Graph 7. Intragroup comparison according to PPD in CAF+PRF/ CAF+SCTG in three time periods

From the obtained results, it was concluded that the second generation platelet-rich fibrin, with respect to this periodontal parameter, adequately follows CTG in both the dynamics and intensity of the reduction in PPD values. This can be clearly observed from the graph presented above, where an almost identical decline in PPD values is evident. This finding actually represents the beginning of the confirmation of one of the hypotheses of this doctoral dissertation, namely that PRF is not merely an adjunctive modality, but an equally effective alternative to SCTG in the treatment of isolated and shallow gingival defects.

5.5.2. Vertical Dimension of Gingival Recession (VGR/VRD)

Gingival recession represents a partial denudation of the root surface caused by the apical migration of the soft tissue toward the CEJ and has a multifactorial etiopathogenesis. The

vertical dimension of gingival recession (VGR) represents the distance from the CEJ to the marginal gingival edge.

VGR was analyzed both intragroup and intergroup for each of the two patient groups individually: CAF+PRF (test group) and CAF+SCTG (control group). The analysis was performed at three time points: baseline, 1 month postoperatively, and 6 months postoperatively, and was expressed in millimeters (mm).

The obtained values for the vertical dimension of gingival recession (VGR) demonstrated a non-normal distribution of frequencies at all three measurement time points.

During intragroup comparison, both the test and control groups demonstrated the highest VGR values at baseline (1 day preoperatively), followed by a decrease across all three measurement intervals (0–1 month, 1–6 months, and 0–6 months), similarly to the findings observed for PPD.

The obtained values for vertical recession were lowest 6 months postoperatively in both groups. In the PRF+CAF group, VGR values decreased from 1.24±1.12 mm at baseline to 0.59±0.69 mm at the 6-month follow-up. A similar trend and dynamic pattern were observed in the SCTG+CAF control group, where the values decreased from 4.19±1.75 mm at baseline to 0.97±1.02 mm at the 6-month follow-up.

In this intragroup comparison, similarly to PPD, the reduction in VGR values at all measurement time points in both groups demonstrated statistical significance. For the PRF+CAF group, the results were $X^2(2)=51.860$; $p=0.0001$, indicating a statistically significant lowest VGR value at the 6-month follow-up, while for the SCTG+CAF group the results were $X^2(2)=50.807$; $p=0.0001$, again in favor of the lowest VGR values 6 months postoperatively.

A Post Hoc Test analysis was again applied. Differences among the three time combinations were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test in order to determine the source of the statistical significance in VGR value differences between the three measurements in each of the groups separately: CAF+PRF (test) and CAF+SCTG (control).

In the CAF+PRF (test) group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed Ranks Test demonstrated a statistically significant reduction in the vertical dimension of gingival recession at each subsequent measurement compared with the previous one, as follows:

- In the 6 months/baseline measurement, for ($Z=-4.788$; $p=0.0001$), a reduction in VGR values was observed in all 30 patients (100% of the participants), while an increase in values was not observed in any patient.

The same measurements were performed in the CAF+SCTG (control) group and, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed Ranks Test again demonstrated a statistically significant reduction in VGR values at each subsequent measurement compared with the previous one.

- In the 6 months/baseline measurement, for ($Z=-4.788$; $p=0.0001$), a reduction in VGR values was observed in all 30 participants (100% of the study group), identically to the findings for PPD in this group.

Difference in VGR baseline/6 months – A comparison was made regarding the difference in mean VGR values between baseline and 6 months postoperatively in each of the two groups: CAF+PRF (test) and CAF+SCTG (control). It was determined that the VGR difference (baseline–6 months) in the CAF+PRF group was 2.75±1.09 mm, whereas in the CAF+SCTG group it was 3.22±1.19 mm.

The obtained results indicated the absence of a statistically significant difference between the test and control groups regarding the difference in mean VGR values between baseline and 6 months postoperatively (Z=-1.744; p=0.0811).

Regarding the intergroup comparison of VGR values, no statistically significant difference was found between the groups at any time point.

Only at the second measurement (1 month postoperatively) were slightly better, although statistically non-significant, results observed in the PRF+CAF group (Z=-1.404; p=0.1602), with lower mean VGR values: 1.24±1.12 mm in the PRF group versus 1.68±1.28 mm in the SCTG group.

A similar finding, again in favor of the PRF+CAF group, was observed at the third measurement (6 months postoperatively), with non-significantly lower VGR values (Z=-1.331; p=0.1833), namely 0.59±0.69 mm in the PRF group versus 0.97±1.02 mm in the SCTG group.

Similarly to the analysis of the PPD results, it can be stated that the obtained VGR findings further support the growing portfolio of evidence for PRF as a worthy substitute for the currently recognized gold standard, SCTG.

5.5.3. Clinical Attachment Loss (CAL)

The most common clinical manifestation of gingival recession is loss of interproximal attachment; however, vestibular or palatal attachment loss is also not uncommon. Clinical attachment loss (CAL) represents the distance from the CEJ to the base of the periodontal pocket. It represents the sum of the previously analyzed parameters (PPD + VGR = CAL).

This parameter was analyzed both intragroup and intergroup for each of the two patient groups individually: CAF+PRF (test) and CAF+SCTG (control). The analysis was performed at three time points: baseline, 1 month postoperatively, and 6 months postoperatively, and was expressed in millimeters (mm).

In the intragroup comparison, both the PRF+CAF test group and the SCTG+CAF control group demonstrated the highest CAL values at baseline, analogous to the previously obtained results for PPD and VGR, followed by a gradual decrease throughout all three time points, with a relatively similar dynamic pattern in both groups, resulting in the lowest CAL values at the third measurement (6 months postoperatively).

In the PRF+CAF group, CAL values decreased from 4.99±1.45 mm at baseline to 0.96±1.09 mm at the third measurement, while in the SCTG+CAF group the values decreased from 6.02±2.03 mm at baseline to 1.33±1.41 mm at the 6-month postoperative follow-up.

During intragroup comparison, the reduction in CAL values across all time points in both groups was statistically significant. For the PRF+CAF group, the results were $X^2(2)=53.966$; $p=0.0001$, while for the SCTG+CAF group they were $X^2(2)=50.966$; $p=0.0001$.

To determine the cause of the statistical significance in the differences between CAL values, a Post Hoc Test analysis was applied separately for each group: CAF+PRF (test) and CAF+SCTG (control). Differences among the three time combinations were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

In the CAF+PRF (test) group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed Ranks Test demonstrated a statistically significant reduction in CAL values at each subsequent measurement compared with the previous one, as follows:

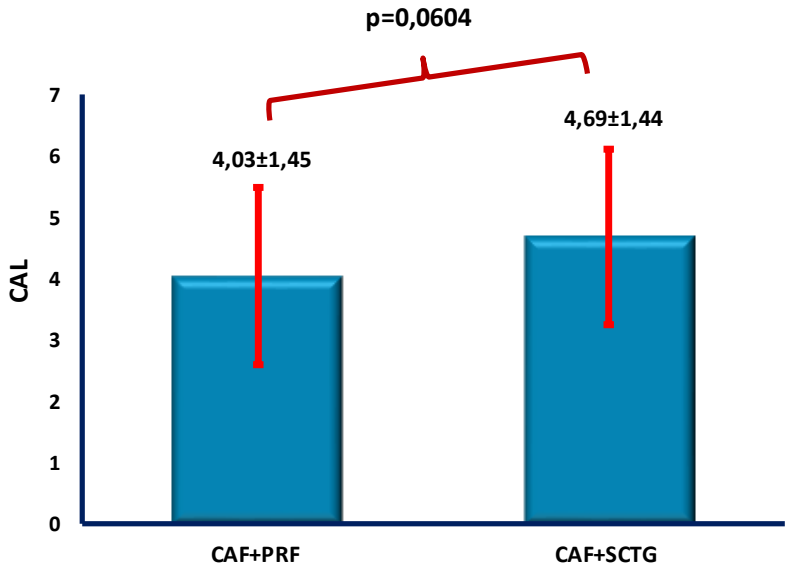
- In the 6 months/baseline measurement, for ($Z=-4.788$; $p=0.0001$), a reduction in CAL values was observed in all 30 patients (100% of the participants), while no increase was observed in any patient.

In the CAF+SCTG (control) group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed Ranks Test again demonstrated a statistically significant reduction in CAL values at each subsequent measurement compared with the previous one.

- In the 6 months/baseline measurement, for ($Z=-4.785$; $p=0.0001$), a reduction in CAL values was observed in all 30 participants (100%). No increase in this parameter was observed in any patient at this third measurement time point.

Difference in CAL baseline/6 months – A comparison was made regarding the difference in mean CAL values, expressed in mm, between baseline and 6 months postoperatively in each of the two groups: CAF+PRF (test) and CAF+SCTG (control). It was determined that the difference in CAL (baseline–6 months) in the CAF+PRF group was 4.03±1.45 mm, whereas in the CAF+SCTG group it was 4.69±1.44 mm.

The obtained results indicated the absence of a statistically significant difference between the two groups regarding the difference in mean CAL values between baseline and 6 months postoperatively ($Z=-1.878$; $p=0.0604$).



Graph 16. Intergroup comparison of the difference (baseline–6 months) in mean CAL

Intergroup comparison analysis did not reveal the presence of a statistically significant difference in the obtained comparative results regarding the mean CAL values between the groups at any of the three measurement time points.

However, a non-significant subtle difference in favor of the PRF+CAF group for Z=-1.257; p=0.2089 was observed during the second measurement (1 month postoperatively), where the CAL value was lower and amounted to 1.85±1.42 in comparison to the SCTG+CAF group, where it was subtly higher at 2.27±1.57.

Similarly, during the third measurement, the intergroup comparison of the mean CAL values demonstrated a slight difference favoring the PRF group, namely 0.96±1.09 mm – PRF vs. 1.33±1.41 mm – SCTG. Although these obtained results were not statistically significant, they nevertheless indicated the positive tendency of PRF toward approaching, achieving, and in certain aspects—even if only minimally—surpassing the potential capabilities of CTG in reducing CAL values, through the prior reduction of PPD and VGR values.

5.5.4. Width of Keratinized Gingiva – KAW

The width of keratinized gingiva (KAW) represents the distance from the margin of the marginal gingiva to the mucogingival junction according to Lang & Löe. Attached gingiva is a pivotal factor in the prevention and management of soft tissue health. This parameter was analyzed both intragroup and intergroup for each of the two patient groups separately: CAF+PRF (test group) and CAF+SCTG (control group). The analysis of KAW was performed at three time points: baseline (preoperative day), 1 month postoperatively, and 6 months postoperatively, and was expressed in millimeters (mm).

In the intragroup comparison, both the test and the control groups demonstrated the lowest KAW values at baseline (1 day preoperatively), followed by a gradual increase across all three measurement intervals (0–1 month / 1–6 months / 0–6 months) in both groups. The obtained values for the width of keratinized gingiva were highest at the 6-month postoperative period in

both groups. In the PRF+CAF group, KAW increased from 4.10±2.77 mm at baseline to 6.72±2.82 mm at 6 months. These values demonstrated a similar dynamic and trend in the SCTG+CAF control group, increasing from 3.22±1.57 mm at baseline to 5.99±2.38 mm at 6 months.

In this intragroup comparison, at all measurement time points and in both groups, this increase in values demonstrated statistical significance. For the PRF+CAF group, the result was $X^2(2)=56.619$; $p=0.0001$, indicating a statistically significant highest KAW value at the 6-month interval, while for the SCTG+CAF group the result was $X^2(2)=55.635$; $p=0.0001$, again indicating the highest KAW value at 6 months postoperatively.

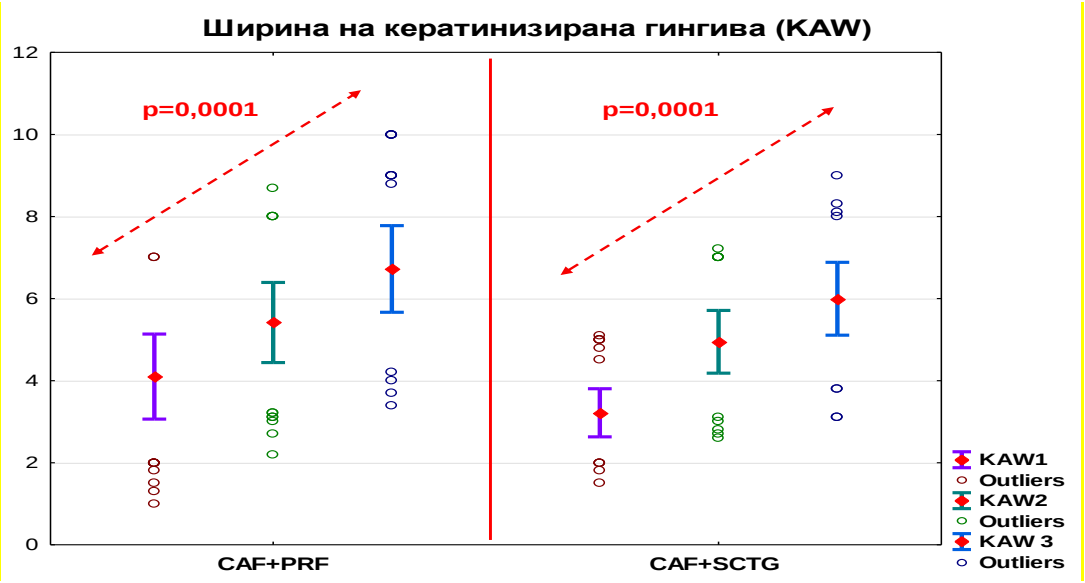
To determine the cause of the significance in the differences between KAW values, a Post Hoc Test analysis was additionally applied separately within each of the CAF+PRF (test) and CAF+SCTG (control) groups. Differences between the three time-point combinations were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

In the CAF+PRF (test) group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed-Ranks Test demonstrated a statistically significantly higher value of keratinized gingival width (KAW) at each subsequent measurement compared to the previous one, as follows:

- In the 6-month/baseline measurement comparison ($Z=-4.709$; $p=0.0001$), an increase in KAW values was observed in 29 patients (96.67%) of the total sample, while no decrease in value was observed in any patient, and the condition remained unchanged in 1 patient (3.33%).

In the CAF+SCTG (control) group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed-Ranks Test also demonstrated a statistically significantly higher KAW value at each subsequent measurement compared to the previous one, with identical values to those observed in the PRF group.

- In the 6-month/baseline comparison ($Z=-4.705$; $p=0.0001$), an increase in KAW values was observed in 29 patients (96.67%) of the total sample, while no decrease in values was observed in any patient, and the condition remained unchanged in 1 patient (3.33%).



Graph 19. Intragroup comparison of KAW in CAF+PRF / CAF+SCTG across three time points

The graph clearly demonstrates a symmetry in the pattern of increase in KAW values in both groups. From this observation, it can be concluded that although the baseline values of the two groups were not identical, the slope of increase remained parallel. This implies a similar or nearly identical intensity of regenerative processes affecting this parameter throughout the entire observation period.

Difference in KAW (baseline–6 months) – A comparison of the mean difference in KAW (in mm) between baseline and 6 months postoperatively was performed for each group (CAF+PRF vs. CAF+SCTG). It was found that the difference in keratinized gingival width (baseline–6 months) in the CAF+PRF group was 2.62±2.31 mm, while in the CAF+SCTG group it was 2.78±1.79 mm. These results indicated no statistically significant difference between the two groups regarding the mean change in KAW over the 6-month period (Z=-1.049; p=0.2939).

The intergroup (between-group) comparison did not reveal any statistically significant differences in mean KAW values between the groups at any of the three measurement time points.

However, a statistically non-significant difference in favor of the CAF+PRF group was observed in the second measurement (1 month postoperatively) (Z=0.4213; p=0.6735), where the KAW value was higher (5.42±2.61 mm) compared to the SCTG+CAF group, where it was slightly lower (4.95±2.04 mm).

Similarly, in the third measurement, the intergroup comparison showed a subtle but statistically non-significant difference favoring the PRF group (Z=1.109; p=0.2675), with values of 6.72±2.82 mm (PRF) vs. 5.99±2.38 mm (SCTG).

Although these findings were not statistically significant, they still suggest a positive trend of PRF toward approaching, matching, and in some instances (as observed here) slightly exceeding the potential of CTG in increasing KAW values.

5.5.5. Gingival Thickness – GT

Gingival thickness (GT) represents the distance from the gingival surface to the bone surface. An increase in gingival thickness leads to a change in gingival phenotype/biotype.

This parameter was analyzed both intragroup and intergroup for each of the two patient groups (CAF+PRF test group / CAF+SCTG control group). GT was assessed at three time points: baseline (preoperative day), 1 month, and 6 months postoperatively, and was expressed in millimeters (mm).

In the intragroup comparison, both the test and control groups showed the lowest GT values at baseline (1 day preoperatively), followed by a gradual increase across all three measurement points (0–1 month, 1–6 months, and 0–6 months). The highest GT values were recorded at 6 months postoperatively in both groups. In the PRF+CAF group, GT increased from 1.77±0.65 mm at baseline to 2.39±0.57 mm at 6 months. A similar pattern was observed in the SCTG+CAF control group, where values increased from 1.37±0.71 mm at baseline to 2.42±0.54 mm at 6 months.

In this intragroup comparison, all time points in both groups showed statistically significant increases in GT. For the PRF+CAF group, the result was $X^2(2)=53.018$; $p=0.0001$, indicating a statistically significant highest gingival thickness at 6 months. For the SCTG+CAF group, the result was $X^2(2)=56.619$; $p=0.0001$, again confirming the highest GT value at 6 months postoperatively.

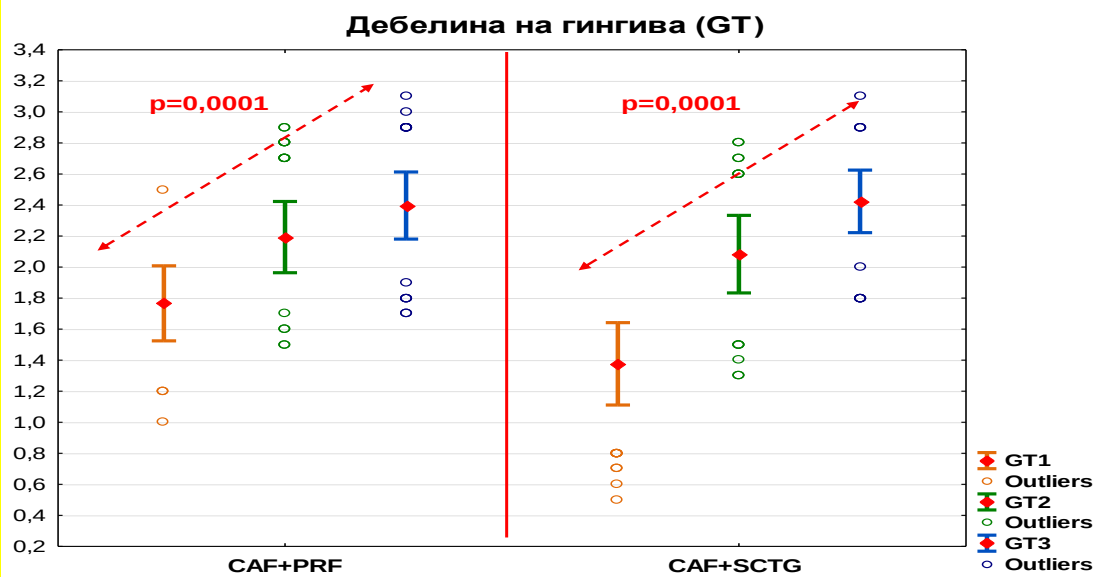
To further clarify the source of statistical significance in GT differences, a Post Hoc analysis was performed within each group separately using the Wilcoxon signed-rank test.

In the CAF+PRF group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed Ranks Test demonstrated a statistically significant increase in gingival thickness (GT) at each subsequent measurement compared to the previous one:

- In the 6-month vs. baseline comparison ($Z=-4.719$; $p=0.0001$), an increase in GT was observed in 29 patients (96.67%), while no decrease was recorded in any patient, and the condition remained unchanged in 1 patient (3.33%).

In the CAF+SCTG control group, for $p<0.02$, the Wilcoxon Signed Ranks Test also confirmed a statistically significant increase in GT at each subsequent measurement:

- In the 6-month vs. baseline comparison ($Z=-4.787$; $p=0.0001$), an increase in GT was observed in all 30 patients (100%), with no decreases or unchanged cases recorded.



Graph 23. Intergroup comparison of GT in CAF+PRF / CAF+SCTG across three time points

As shown in Figure 23, similarly to the analysis of KTW, a clear symmetry in the dynamics of increase in values is observed in both groups. From this, a comparable conclusion can again be drawn: although the baseline conditions of the two groups were not identical, the dynamics of increase of this parameter are similar, which implies an almost identical intensity of regenerative processes in both groups throughout the entire observation period.

Difference in GT baseline/6 months – A comparison of the difference in mean gingival thickness (GT), expressed in millimeters, between baseline and 6 months postoperatively was performed for both groups (CAF+PRF experimental group and CAF+SCTG control group). It was determined that the difference in gingival thickness (GT) (baseline–6 months) in the CAF+PRF group was 0.63±0.54 mm, while in the CAF+SCTG group it was 1.05±0.67 mm. The obtained results indicated no statistically significant difference between the groups regarding the difference in mean GT between baseline and 6 months postoperatively (Z=-2.513; p=0.5101).

Intergroup comparison did not reveal a statistically significant difference in the mean GT values between the groups at any of the three measurement time points.

A statistically non-significant difference in favor of the CAF+PRF group (Z=0.917; p=0.3593) was observed at the second measurement (1 month postoperatively), where GT values were higher and amounted to 2.19±0.61 mm, compared to the SCTG+CAF group, where slightly lower values of 2.08±0.67 mm were recorded.

At the third measurement, intergroup comparison of mean GT values showed a very weak, non-significant difference (Z=1.192; p=0.8476) favoring the SCTG group, with values of 2.42±0.54 mm (SCTG) vs. 2.39±0.57 mm (PRF).

Although the results were not statistically significant, they suggest a strong biological effect of PRF in the early postoperative period (first month), while simultaneously indicating a positive trend of PRF toward approaching the performance of CTG in other parameters (GT, KAW).

This is consistent with previous studies supporting the almost absolute histological advantage and inherent regenerative capacity of connective tissue grafts in soft tissue regeneration compared with other grafting materials.

5.5.6 Gingival Biotype

The term *gingival phenotype* was introduced to clarify the clinical variation in thickness and width of keratinized tissue in the oral region, encompassing both qualitative and quantitative characteristics of the keratinized gingiva and underlying tissues. The gingival biotype is defined as the gingival thickness in the facio-palatal/facio-lingual dimension.

The analysis was performed for both groups (CAF+PRF experimental group / CAF+SCTG control group) at three time points: baseline, 1 month, and 6 months postoperatively.

A comparative analysis of gingival biotype was conducted within and between groups for the period baseline ↔ 6 months.

Within intragroup comparison between baseline and 6 months, a statistically significant change in gingival biotype classification was observed in both groups, indicating a significant shift toward thicker biotype categories:

CAF+PRF group: $X^2(3)=17.000$; $p=0.001$
CAF+SCTG group: $X^2(3)=22.000$; $p<0.0001$

CAF+PRF (experimental) group

- **Thin biotype:** Out of 19 patients with thin gingival biotype, 4 remained thin, 6 transitioned to normal, and 9 transitioned to thick biotype.
- **Normal biotype:** Of 2 patients with normal biotype, both transitioned to thick biotype; none remained in the normal category, and no regression to thin biotype was observed.
- **Thick biotype:** All 9 patients with thick biotype remained in the same category, with no transitions toward thinner categories.

CAF+SCTG (control) group

- **Thin biotype:** Of 21 patients with thin biotype, 2 remained in the same category, 8 transitioned to normal, and 11 to thick biotype.
- **Normal biotype:** Of 4 patients with normal biotype, 1 remained normal, 3 transitioned to thick biotype, and none regressed to thin biotype.
- **Thick biotype:** All 5 patients with thick biotype remained in the same category, with no regression to thinner biotypes.

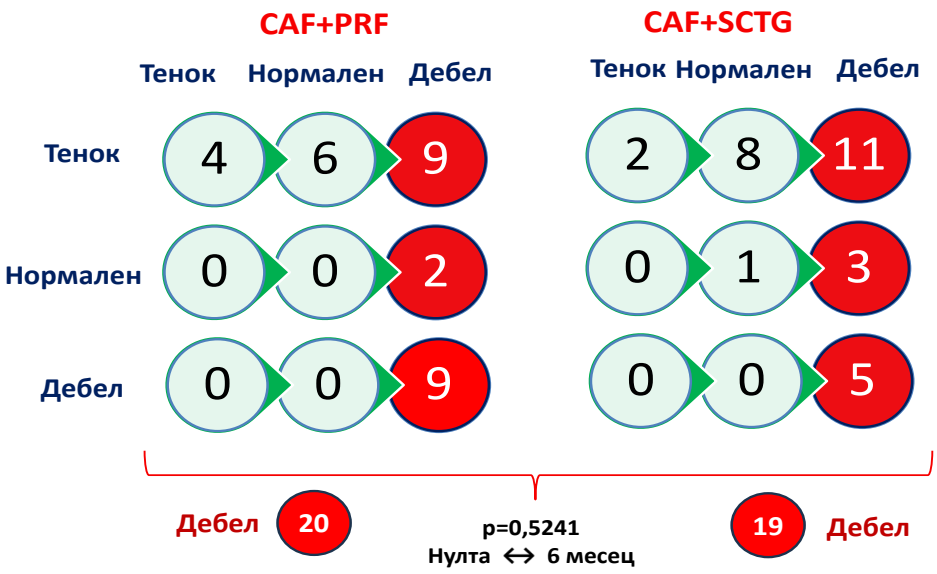


Figure 27. Intragroup distribution of gingival biotype (Baseline ↔ 6 months)

Additionally, in the intergroup comparison, no significant association was observed in gingival biotype categorization between baseline and 6 months within the study groups (CAF+PRF experimental group / CAF+SCTG control group) (χ^2=1.292; df=1; p=0.5241).

From all obtained data regarding gingival biotype, a distinct pattern can be observed: thick biotypes, once achieved, remain stable over a prolonged period and do not revert to thinner biotype categories. This raises the question of whether this represents a genetic predominance. In the group of patients with a normal biotype, no negative transition (i.e., conversion to a thinner biotype) was observed. Accordingly, it may be concluded that once a thicker gingival biotype is established, this change remains stable at least over the medium-term observation period.

5.6. Paraclinical Parameters

5.6.1 Paraclinical immunohistochemical parameters

Within the study, an individual analysis was performed for patients in both groups (CAF+PRF experimental group / CAF+SCTG control group) with respect to three selected paraclinical immunohistochemical parameters: VEGF, CD31, and CD34. Each parameter was analyzed intergroup based on findings at 1.5 months postoperatively.

5.6.1.1 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF is a potent in vivo inducer of angiogenesis and a specific mitogen for endothelial cells in vitro. It is strongly expressed during the healing phases of periodontal diseases.

For the purposes of this study, VEGF expression was categorized into two groups based on findings at 1.5 months postoperatively:
(a) negative expression, and (b) positive expression.

In the total sample (N=60), 25 patients (41.67%) showed negative VEGF expression, while 35 patients (58.33%) demonstrated positive expression.

The proportion of patients with positive VEGF expression in the CAF+PRF (experimental) group versus the CAF+SCTG (control) group was 26 (86.67%) vs. 9 (30%), respectively, favoring the PRF group. Conversely, negative VEGF expression was observed in 4 patients (13.33%) in the PRF group compared to 21 patients (70%) in the SCTG group.

- VEGF positive: 26 (86.67%) – PRF group
- VEGF positive: 9 (30%) – SCTG group

A statistically significant association was found between positive VEGF expression and membership in the CAF+PRF group (Fisher's exact test: p=0.00009).

These findings indicate that 26 patients in the PRF group exhibited positive VEGF expression, compared to only 9 patients in the SCTG group. This observation is consistent with current scientific understanding of the biological activity of PRF, suggesting that the most potent phase of angiogenic stimulation induced by platelet concentrates occurs approximately 1–1.5 months following application. This neovascularization acts as a trigger for enhanced vascularization in the surgical site, and angiogenesis represents a central mechanism in tissue repair and regeneration.

5.6.1.2 CD31 (Cluster of Differentiation 31)

CD31 is a highly sensitive endothelial adhesion molecule expressed on endothelial cells, platelets, and leukocytes. It is used as a marker for quantification of newly formed blood vessels.

CD31 was analyzed based on the number of labeled capillaries at 1.5 months postoperatively in both study groups.

In the CAF+PRF (experimental) and CAF+SCTG (control) groups, the mean CD31 values (number of labeled capillaries) were 26.66±12.55 (range: 10–50) and 17.50±5.12 (range: 7–30), respectively.

In the PRF group, 50% of patients had ≥25 labeled capillaries, while 25% had >30. In the SCTG group, 50% of patients had ≥18 labeled capillaries, and 25% had >19.

At 1.5 months postoperatively, a statistically significant difference was observed between the groups in favor of the CAF+PRF group, with a higher number of labeled capillaries (Z=2.506; p=0.0122).

These findings indicate that patients treated with PRF demonstrated a significantly higher level of CD31 expression, reflecting increased endothelial proliferation, adhesion, and neovascularization activity during the early postoperative phase. This represents a key biological mechanism contributing to enhanced regenerative potential in the PRF group.

5.6.1.3 CD34 (Cluster of Differentiation 34)

CD34 is a molecular marker of endothelial proliferation during angiogenesis and is strongly expressed on regenerative endothelial cells. It is also present on platelets and various leukocyte populations.
CD34 was analyzed based on the number of labeled capillaries at 1.5 months postoperatively in both groups.
The mean CD34 values were 29.90±10.74 (range: 10–45) in the PRF group and 20.67±5.52 (range: 8–33) in the SCTG group.
In the PRF group, 50% of patients exhibited ≥30 labeled capillaries, while 25% had >40. In the SCTG group, 50% had ≥20 labeled capillaries, and 25% had >24.
At 1.5 months postoperatively, a statistically significant difference was observed between groups in favor of CAF+PRF, with higher CD34 expression (Z=3.349; p=0.0008).
Similarly to CD31, these results confirm a significantly higher presence of newly formed vascular structures in patients treated with autologous platelet-rich fibrin (PRF) compared to the SCTG control group. This further supports the enhanced regenerative response observed in the PRF group and underscores the central role of angiogenesis in mucogingival surgical healing.

5.6.2. Paraclinical histomorphometric parameters

An intergroup analysis was performed for patients in the two study arms (CAF+PRF — experimental; CAF+SCTG — control) with respect to two selected paraclinical histomorphometric parameters:

- Number of newly formed blood vessels — this parameter was assessed by counting labeled capillaries;
- Length of epithelial proliferations/extensions (rete peg length) — this parameter was categorized as: a) flattened; b) mildly elongated; and c) markedly elongated.

5.6.2.1. Newly formed blood vessels

The paraclinical histomorphometric parameter for newly formed blood vessels was analyzed for the two patient groups (CAF+PRF experimental / CAF+SCTG control) and an intergroup comparison was performed, yielding the following results: In the CAF+PRF (experimental) and CAF+SCTG (control) groups the mean number of newly formed blood vessels was 27.10 ± 12.37 (range 10–50 capillaries) versus 21.13 ± 5.63 (range 8–33 capillaries), respectively. In the CAF+PRF group 50% of patients had ≥20 newly formed capillaries, and 25% had >35. In the CAF+SCTG group 50% of patients had ≥20 newly formed capillaries, and 25% had >25. At 1.5 months post-intervention no significant difference between the CAF+PRF (experimental) and CAF+SCTG (control) groups was observed for newly formed capillaries (Z = 1.427; p = 0.1537). In the intergroup comparison for the newly formed blood vessel parameter (which correlates with the above-mentioned immunohistochemical markers VEGF, CD31 and CD34) an increase in the number of immature vessels was observed in favor of the experimental PRF group compared with SCTG; however, this increase did not reach statistical significance.

5.6.2.2. Lenght of epithelial proliferation

Rete peg — epithelial projections that extend deeper into the connective tissue (lamina propria), causing epithelial thickening, which contributes to increased gingival thickness (GT) and consequently changes in gingival biotype. This parameter was classified into three categories: a) flattened; b) mildly elongated; and c) markedly elongated epithelial proliferation. The analysis was performed for the two patient groups (CAF+PRF experimental / CAF+SCTG control). In the CAF+PRF (experimental) group the distribution was: 3 (10%) flattened rete pegs, 18 (60%) mildly elongated, and 9 (30%) markedly elongated. In the CAF+SCTG (control) group the distribution was: 7 (23.33%) flattened, 10 (33.33%) mildly elongated, and 13 (43.33%) markedly elongated. The most favorable category — markedly elongated epithelial proliferation — was observed in 13 patients in the SCTG control group versus 9 patients in the PRF experimental group. The analysis did not reveal a significant association between rete peg length and group allocation (CAF+PRF vs. CAF+SCTG). These histomorphometric findings corroborate previously reported genetic predisposition of CTG to stimulate formation of larger amounts of keratinized gingiva, which underlies its status as the gold standard for gingival recession treatment. Although this difference was not statistically significant, it was nonetheless present and reiterates the hereditary predisposition of CTG to increase the amount of attached gingiva.

5.7 Miller's Classification of Recession

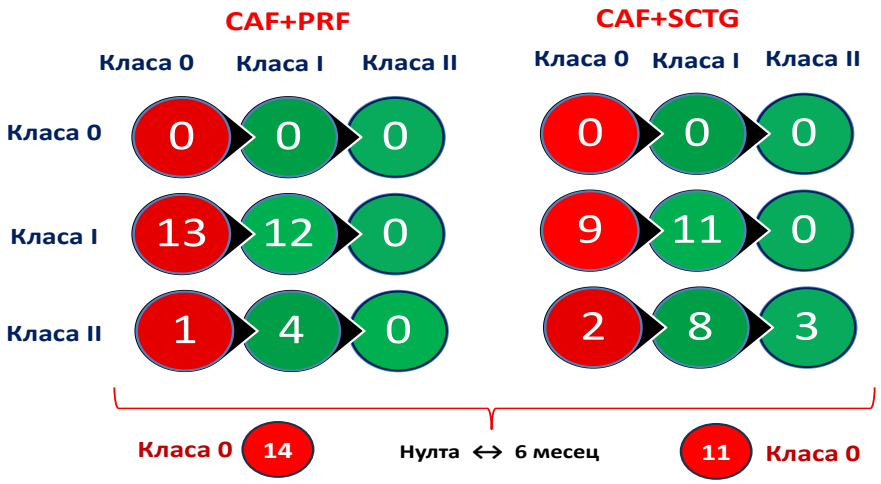
The most frequently used classification of gingival recession is Miller's classification (1985), used for the assessment of soft tissue defects. According to this system, four classes are defined depending on the extent of gingival tissue involvement and the level of interproximal bone. In this doctoral study, Miller's recession was categorized into three classes: (a) Class 0 (absence of recession), (b) Class I, and (c) Class II.

A separate analysis was performed for both patient groups CAF+PRF (test) / CAF+SCTG (control) across three time points: baseline, 1 month, and 6 months postoperatively.

Miller recession (baseline ↔ 6 months):

- **Class I:**
  - CAF+PRF: of 25 patients, 12 remained in Class I, while 13 shifted to Class 0. No migration to Class II was observed.
  - CAF+SCTG: of 20 patients, 11 remained in Class I, while 9 shifted to Class 0. No transition to Class II was recorded.
- **Class II:**
  - CAF+PRF: of 5 patients, none remained in Class II; 4 shifted to Class I and 1 to Class 0.
  - CAF+SCTG: of 10 patients, none remained in Class II; 8 shifted to Class I and 2 to Class 0.

Overall, during the 0–6 month period, the number of "resolved cases" (transition to Class 0) was higher in the PRF group (14 patients) compared to the SCTG group (11 patients). No deterioration (transition to a higher Miller class) was observed in either group over the study period.



Graph 35. Intragroup distribution of Miller's classification of recession (Baseline ↔ 6 months)

In the intergroup comparison over the period baseline ↔ 6 months, no statistically significant association was found between the categorization of Miller Class 0 and Class I recession and the group allocation (CAF+PRF test group / CAF+SCTG control group) to which the patients belonged ($\chi^2 = 0.617$; df = 1; p = 0.4321).

The transition between Miller classes is rarely described in the published literature, and this may represent an emerging perspective for a new postoperative clinical approach in the evaluation of therapeutic outcomes. Such an approach could provide a more detailed and explicit understanding of the true clinical benefits of mucogingival surgery, without relying solely on indirect definitions of postoperative clinical status through other established parameters in the literature, such as CRC, %RC, RectRed, etc.

6. CONCLUSION

The use of second-generation platelet-rich fibrin (PRF) (A-PRF and I-PRF), as an adjunct to the widely accepted coronally advanced flap (CAF) technique in the treatment of localized Miller Class I and II gingival recessions, supported the hypothesis that this autologous biological additive is not only a substitute for the currently recognized "gold standard" in the treatment of such gingival defects (connective tissue graft – SCTG), but also an equally effective alternative.

This is supported by its broad spectrum of advantages, which clearly indicate the role of this 3D fibrin matrix as a promoter of early neoangiogenesis, an initiator of rapid soft tissue regeneration and repair, and an accelerator of overall wound healing, which represents a central concept in mucogingival surgery.

In addition, the summarized clinical advantages include the fact that modern autologous biological membranes (PRF) are cost-effective, available in sufficient quantities (unlike SCTG), and easier to manipulate from a surgical standpoint (simpler preparation and application). Furthermore, they are superior in eliminating postoperative discomfort due to the absence of a donor site and consequently reduced morbidity.