



Σύγκριση των επιδράσεων του ινώδους πλούσιου σε αιμοπετάλια (A-PRF+) και του αδαμαντινικού παραγώγου θεμέλιας ουσίας (EMD) στα αναφερόμενα από ασθενείς αποτελέσματα (Patient Reported Outcomes – PRO's) στην αναγεννητική χειρουργική του περιοδοντίου.

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη – πιλοτική έρευνα.

Δημήτριος Βασδραβέλλης¹
Luciano Pitzurra¹
Sergio Bizzarro¹
Bruno Loos¹

¹University of Amsterdam and Vrije Universiteit
Amsterdam, Academic Centre for Dentistry
Amsterdam (ACTA), Department of Periodontology,
Amsterdam, The Netherlands

Σκοπός

Να διερευνηθεί η αυτοαναφερόμενη βραχυπρόθεσμη νοσηρότητα μετά την εφαρμογή ινώδους πλούσιου σε αιμοπετάλια (A-PRF+) σε συνδυασμό με μικροχειρουργική περιοδοντικής αναγέννησης σε διχασμούς γομφίων και να συγκριθεί με τη χρήση παραγώγου αδαμαντινικής θεμέλιας ουσίας (EMD) ή ανοικτής ριζικής απόξεσης (OFD (open flap debridement), έλεγχος).

Υλικά και μέθοδοι

Σχεδιάστηκε μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη για να μελετηθούν οι επιδράσεις του A-PRF+, του EMD ή του ελέγχου για το κλείσιμο των θυλάκων στους διχασμούς γομφίων βαθμού II. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας: OFD με εφαρμογή A-PRF+, OFD με εφαρμογή EMD και μόνο OFD. Σε όλους τους ασθενείς, το φλεβικό αίμα ελήφθη από το βραχίονα. Σε όλες τις ομάδες πραγματοποιήθηκε ελάχιστα επεμβατική μικροχειρουργική προσέγγιση. Η νοσηρότητα και τα αποτελέσματα που ανέφεραν οι ίδιοι οι ασθενείς (PROs) αξιολογήθηκαν μέσω ερωτηματολογίων έως και 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση.

Αποτελέσματα

Δεκαπέντε ασθενείς (n=5 ανά κατανομή θεραπείας) ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση στις έξι εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη λήψη φαρμάκων για τον πόνο και στα PROs μεταξύ των ομάδων, εκτός από το γεγονός ότι οι ασθενείς στην ομάδα EMD σημείωσαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα σε σύγκριση με την ομάδα OFD κατά την πρώτη εβδομάδα. Όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν, ανέφεραν ότι θα υποβάλλονταν ξανά στη θεραπεία.

Συμπεράσματα

Η χρήση του A-PRF+ δεν σχετίστηκε με διαφορετικό μετεγχειρητικό πόνο και δυσφορία σε σύγκριση με το EMD ή το OFD.



Abstract

Aim

To investigate self-reported short-term morbidity after the application of advanced platelet rich fibrin (A-PRF+) in combination with periodontal regenerative microsurgery in molar furcations and compare this the use of enamel matrix derivative application (EMD) or open flap debridement (OFD, control).

Materials and Methods

A prospective randomized controlled trial was designed to study effects of A-PRF+, EMD or control for pocket closure of molar furcations grade II. Patients were randomly allocated in one of three treatment groups: OFD with application of A-PRF+, OFD with application of EMD and OFD alone. In all patients, venous blood was drawn from the antecubital fossa. A minimally invasive microsurgical approach was performed in all groups. Morbidity and patient-reported outcomes (PROs) were assessed by questionnaires up to 6 weeks postoperatively.

Results

5 patients (n=5 per treatment allocation) completed the six-week follow-up. No differences in pain medications and PROs were observed between the groups, except that patients in EMD group scored statistically significant higher for postoperative morbidity compared to OFD group during the first week. All the patients except one reported to undergo the treatment again.

Conclusion

The use of A-PRF+ was not associated with a different post-operative pain and discomfort compared to EMD or OFD.

Εισαγωγή

Η περιοδοντίτιδα είναι μια κοινή φλεγμονώδης νόσος που, αν δεν αντιμετωπιστεί, οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή των υποστηρικτικών ιστών των δοντιών, δηλαδή του συνδετικού ιστού και του φατνιακού οστού (Pihlstrom et al., 2005). Ο στόχος της περιοδοντικής θεραπείας είναι να σταματήσει η πρόοδος της απώλειας πρόσφυσης και οστού και, αν είναι δυνατόν, να ανακτήθούν οι χαμένοι ιστοί. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω περιοδοντικών αναγεννητικών χειρουργικών επε-

βάσεων, και έχουν προταθεί πολλά διαφορετικά υλικά για να διευκολυνση τους (Cortellini et al., 2015). Τα υλικά που μελετήθηκαν χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτόλογα υλικά (προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή) και ετερόλογα υλικά (από ζώα, άλλους ανθρώπους ή συνθετικής προέλευσης). Επί του παρόντος, το ινώδες πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRF) θεωρείται ένα υποσχόμενο αυτόλογο υλικό όσον αφορά τα κλινικά αποτελέσματα στη χειρουργική περιοδοντίου, και ως εκ τούτου μπορούν να προταθούν το PRF, PRF πλούσιο σε λευκοκύτταρα (L-PRF) και προχωρημένο PRF+ (A-PRF+) (Agrawal, 2017). Τα πιο πρόσφατα πρωτόκολλα έχουν στόχο την αύξηση του αριθμού αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στο πηγμένο ινώδες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη μείωση της σχετικής φυγόκεντρης δύναμης (RCF), σύμφωνα με τη "θεωρία της χαμηλής ταχύτητας φυγοκέντρωσης". Ως αποτέλεσμα, η παραγόμενη μήτρα ινώδους A-PRF+ εμφανίζει μια πιο πορώδη δομή, στην οποία τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα παραμένουν παγιδευμένα κατά τη φάση φυγοκέντρωσης. Λόγω του μεγαλύτερου αριθμού παγιδευμένων κυττάρων, έχει αναφερθεί μεγαλύτερη και πιο σταθερή απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων σε σύγκριση με άλλα πρωτόκολλα φυγοκέντρωσης PRF (El Bagdadi et al., 2017; Masuki et al., 2016; Fujioka-Kobayashi et al., 2017). Ως εκ τούτου, μεταξύ των υλικών PRF, φαίνεται ότι το A-PRF+ έχει τη μεγαλύτερη δυνατότητα στη βελτιστοποίηση της επούλωσης των τραυμάτων (Sousa et al., 2020; Fujioka-Kobayashi et al., 2017; Miron et al., 2020). Αυτά τα χαρακτηριστικά φαίνονται ιδιαίτερα ευνοϊκά στην πρώιμη φάση της διαδικασίας επούλωσης τραυμάτων. Πολλές κλινικές δοκιμές που δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα είναι διαθέσιμες σχετικά με τη χρήση διαφορετικών τύπων PRF στην αναγεννητική χειρουργική περιοδοντίου (Castro et al., 2017). Για παράδειγμα, σε σύγκριση με την ανοικτή απόξεση με κρημνό (OFD), το L-PRF μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τόσο τα κάθετο όσο και τα οριζόντιο επίπεδο κλινικής πρόσφυσης (CAL) (Kanoriya et al., 2017; Bajaj et al., 2013; Sharma et al., 2011; Castro et al., 2017). Η εφαρμογή L-PRF σε ορισμένες στοματικές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως στις εξαγωγές τρίτων γομφίων και στην ουλοβλεννογόνια χειρουργική, αναφέρεται ότι σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα που αναφέρονται από τους ίδιους τους ασθενείς (PROs) από ό,τι οι ομάδες ελέγχου (Femminella et al., 2016; He et al., 2017). Για τις διάφορες παρασκευές PRF, ο κλινικός γιατρός πρέπει να συλλέξει φλεβικό αίμα (περίπου 4 έως 6 σωλήνες των 10 ml) αμέσως πριν από τη διαδικασία περιοδοντικής αναγέννησης. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν διερευνηθεί τα επίπεδα αποδοχής των ασθενών από αυτή τη διαδικασία.



Από την οικογένεια των ετερόλογων υλικών, το Παράγωγο Αδαμαντινικής Θεμέλιας Ουσίας (EMD) έχει προταθεί ως ένα από τα πρότυπα αναφοράς αναγεννητικού υλικού (Miron et al., 2016). Λόγω της συσκευασίας του που είναι έτοιμη για χρήση, το EMD δεν απαιτεί διαδικασία αιμοληψίας. Το κύριο συστατικό του EMD είναι η αμελογενίνη χοίρειας προέλευσης. Στους ανθρώπους, έχει αποδειχθεί ότι οι αμελογενίνες εκφράζονται στα δόντια κατά την ανάπτυξη της ρίζας και λειτουργούν ως πρόδρομες ουσίες για την εναπόθεση ακυτταρικής οστεΐνης (Hammarstrom, 1997). Υπάρχουν ενδείξεις ότι το EMD προάγει την επούλωση ευνοώντας την αναγέννηση των μαλακών ιστών και προάγοντας την αγγειογενετική δραστηριότητα. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι το EMD έχει επίσης επίδραση σε μια πληθώρα τύπων κυττάρων που εμπλέκονται (i) στην επούλωση των σκληρών ιστών, (ii) στην αλλαγή της έκφρασης των φλεγμονώδων δεικτών και (iii) σε αντιβακτηριακή δράση (Miron et al., 2015). Πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν επίσης δείξει την υπεροχή της κλινικής χρήσης του EMD σε σύγκριση με άλλες αναγεννητικές τεχνικές, όπως η καθοδηγούμενη ιστική αναγέννηση (GTR) και η ανοιχτή απόξεση με κρημό (OFD) ή μυλικά μετατοπιζόμενο κρημό, στην περιοδοντική αναγεννητική χειρουργική στις βλάβες στους δικασμούς των ριζών (Jepsen et al., 2004; Peres et al., 2013). Επιπλέον, το EMD έχει δείξει θετική επίδραση στη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου σε ορισμένες κλινικές δοκιμές (Zucchelli et al., 2002; Wennstrom et al., 2002). Ωστόσο, σε ό,τι αφορά την αποδοχή από τους ασθενείς, υπάρχουν ακόμη περιορισμένες ενδείξεις για την υπεροχή του EMD έναντι οποιουδήποτε άλλου υλικού. Επιπλέον, δεν συναινούν όλοι οι ασθενείς να λάβουν ετερόλογο υλικό που προέρχεται συγκεκριμένα από χοίρους, και στη σημερινή εποχή ορισμένοι ασθενείς εκφράζουν ανησυχίες σχετικά με την ηθική σχετικά με τα ζωικά προϊόντα.

Λίγες κλινικές μελέτες αναφορικά με τις τεχνικές περιοδοντικής αναγέννησης έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τους ασθενείς (PROs) και την αυτοαντίληψη. Ο Askar (2019) αναφέρει ότι υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ασθενών που μετά από περιοδοντικές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως GTR, OFD και χειρουργική οστού, αντιμετωπίζουν μετεγχειρητική δυσφορία που μπορεί να επηρεάσει την καθημερινή ρουτίνα των ασθενών (Askar et al., 2019). Παράγοντες όπως το κάπνισμα και ο διαβήτης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών κατά την επούλωση και δυσφορία (Larragabal et al., 2010). Η μεθοδολογική προσθήκη της αξιολόγησης των PROs, εκτός από τα καθαρά κλινικά αποτελέσματα, αναμένεται να παρέχει κρίσιμες πληροφορίες για την καλύτερη κατανόηση της αποδοχής των

περιοδοντικών χειρουργικών θεραπειών (Avila-Ortiz et al., 2015). Γενικά, τα δεδομένα που σχετίζονται με τη νοσηρότητα της μικροχειρουργικής προσέγγισης για αναγεννητικές διαδικασίες είναι λίγα. Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει συγκρίνει άμεσα τα PROs μετά από PRF, EMD και OFD.

Η παρούσα πιλοτική μελέτη στοχεύει να διερευνήσει τη βραχυπρόθεσμη νοσηρότητα μετά την εφαρμογή της A-PRF+ σε συνδυασμό με περιοδοντική αναγεννητική μικροχειρουργική σε διακλαδώσεις γομφίων σε σύγκριση με την εφαρμογή EMD ή OFD.

Υλικά και Μέθοδοι

Σχεδιασμός Μελέτης

Το παρόν χειρόγραφο έχει γραφτεί σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT για τη βελτίωση της ποιότητας των αναφορών τυχαίοποιημένων δοκιμών παράλληλων ομάδων (<http://consort-statement.org/>). Αυτή η πιλοτική μελέτη αποτελεί μέρος μιας τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (RCT) (Inώ) δεσ πλούσιο σε αιμοπετάλια στη χειρουργική περιόδοντιου: μια διπλά-τυφλή, τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή) που διεξήχθη στο Ακαδημαϊκό Κέντρο Οδοντιατρικής του Άμστερνταμ (ACTA), Τμήμα Περιοδοντολογίας. Η μελέτη εγκρίθηκε από την ηθική ιατρική επιτροπή του Ιατρικού Κέντρου VU, Ελεύθερο Πανεπιστήμιο του Άμστερνταμ (αριθμός πρωτοκόλλου μελέτης: 6265602917). Αυτή η RCT τερματίστηκε πρόωρα (Μάρτιος 2020) λόγω της κρίσης του κορωνοϊού: το αρχικό lockdown και η μετέπειτα μερική λειτουργικότητα της κλινικής περιορίσαν την εγγραφή ασθενών, τις χειρουργικές επεμβάσεις και τις παρακολουθήσεις.

Συμμετέχοντες και Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Ο έλεγχος για την καταλληλότητα ένταξης στην έρευνα διεξήχθη σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν ενεργή μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία. Το στάδιο της περιοδοντίτιδας ορίστηκε σύμφωνα με την ταξινόμηση του 2017 (Papapanou et al., 2018). Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα. Οι ασθενείς έλαβαν έντυπο ενημέρωσης με το περιεχόμενο και τον στόχο της έρευνας. Δόθηκε περίοδος δύο εβδομάδων για να αποφασίσουν αν θα συμμετά



σχουν στη μελέτη. Μετά τη συμφωνία, οι ασθενείς κλήθηκαν να υπογράψουν έντυπο συγκατάθεσης. Για να συμπεριληφθούν, οι ασθενείς θα έπρεπε να είναι ηλικίας μεταξύ 18 και 80 ετών, να έχουν τουλάχιστον έναν γομφίο με εμπλοκή διχασμού βαθμού II (Hamp et al., 1975) με οριζόντιο CAL >3 mm και υπολειμματικό βάθος θυλάκου ≥ 5 mm μετά από μη χειρουργική θεραπεία, συνολικό δείκτη πλάκας (FMPS) <20% και συνολικό δείκτη αιμορραγίας (FMBS) <30%. Κατά τη διάρκεια της επιλογής, εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού: Μη ελεγχόμενος διαβήτης, HIV, λευκοπενία ή οποιαδήποτε συστηματική νόσος που σχετίζεται με μειωμένη δυνατότητα επούλωσης, αλλεργία σε οποιοδήποτε φάρμακο ή υλικό που σχετίζεται με το πρωτόκολλο της μελέτης, εγκυμοσύνη ή θηλασμός, καθημερινή χρήση φαρμάκων που καταστρέφουν το ανοσοποιητικό σύστημα (όπως κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά) και χρήση αντιβιοτικών τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από τη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού σε επίπεδο περιοχής μελέτης ορίστηκαν ως εξής: τρίτοι γομφίοι, γλωσσικοί εντόπιση των διχασμών των κάτω γομφίων, περιοχές με απώλεια οστού που εκτείνεται μέχρι το ακρορριζίο, ενδοδοντικά θεραπευμένα ή και μη δόντια με περικρορριζική ακτινοδιαύγαση, δόντια με κάθετα κατάγματα ή ρωγμές, κινητικότητα μεγαλύτερη από βαθμό 1 και εμπλοκή διχασμού των ριζών βαθμού I ή III (Hamp et al., 1975).

Για την αξιολόγηση της νοσηρότητας και της αποδοχής της θεραπείας από τους ασθενείς, δόθηκαν ερωτηματολόγια πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν προφορικά σχετικά με το περιεχόμενο και τον σκοπό των ερωτηματολογίων. Επίσης, τους συστήθηκε να συμπληρώσουν κάθε ερωτηματολόγιο μεταξύ 20:00 και 21:00, προκειμένου να διασφαλιστεί η συνοχή στη συλλογή δεδομένων.

Συλλογή Αίματος πριν την Προετοιμασία PRF

Για τη διατήρηση της τυφλοποίησης των ασθενών, το αίμα συλλέχθηκε από όλους τους συμμετέχοντες από έναν περιοδοντολόγο. Η διαδικασία συλλογής αίματος έγινε με φλεβοκέντηση στο βραχίονα αμέσως πριν από τη χειρουργική επέμβαση για την παρασκευή του A-PRF+. Συνολικά συλλέχθηκαν 4 σωλήνες αίματος (40 ml) από κάθε ασθενή. Δύο από αυτούς χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του A-PRF+ (αποστειρωμένοι γυάλινοι σωλήνες). Δύο άλλοι σωλήνες (με EDTA), που δεν χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του A-PRF+, χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση δεικτών περιφερικού αίματος (τα

αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται σε αυτήν την εργασία). Το A-PRF+ παρασκευάστηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο περιστροφής με 208 g σχετικής φυγόκεντρης δύναμης (RCF max) για 8 λεπτά (Miron et al., 2020; Fujioka-Kobayashi et al., 2017). Μετά την φυγόκεντρηση, ο θρόμβος ινικής (A-PRF+) αφαιρέθηκε προσεκτικά από τον σωλήνα και διαχωρίστηκε από την ερυθρή φάση στη βάση του σωλήνα με τη χρήση λαβίδας. Το A-PRF+ στη συνέχεια τοποθετήθηκε στο κατάλληλο κουτί PRF (APRF, Nice, Γαλλία), στο οποίο ασκήθηκε σταθερή συμπίεση από το καλύμμα του κουτιού PRF. Η συμπίεση διήρκεσε 5 λεπτά, μετά από τα οποία ήταν δυνατή η ανάκτηση μεμβρανών A-PRF+, ίδιου μεγέθους και πάχους. Η όλη διαδικασία πραγματοποιήθηκε στο χειρουργείο, με αποστειρωμένα εργαλεία σε αποστειρωμένο περιβάλλον (Εικόνα 1), και παρουσία του ασθενούς που βρισκόταν στην οδοντιατρική έδρα.

Χειρουργική Διαδικασία και Οδηγίες Μετά την Επέμβαση

Η χειρουργική διαδικασία πραγματοποιήθηκε από έναν έμπειρο περιοδοντολόγο. Όλες οι επεμβάσεις έγιναν με μικροχειρουργική προσέγγιση με τεχνική διατήρησης της θηλής, τροποποιημένη ή απλοποιημένη, ανάλογα με το εύρος του μεσοδόντιου χώρου. Αν υπήρχαν βαθιοί θύλακοι στην οπίσθια περιοχή, η πρόσβαση έγινε με την τεχνική trap, αφήνοντας όσο το δυνατόν περισσότερους ιστούς στη μέση της ακρολοφίας. Αυτό επέτρεψε καλύτερη κάλυψη και σταθεροποίηση του κρημνού. Η αναπέταση του κρημνού έγινε με τον πιο ατραυματικό τρόπο, διατηρώντας τις μεσοδόντιες θηλές ανέπαφες. Επιπλέον, οι κρημνοί επεκτάθηκαν ακρορριζικά των βλαβών και των εισόδων των διχασμών. Εάν ήταν απαραίτητο, πραγματοποιούνταν απελευθερωτικές τομές στη μέση παρειακή ή μέση γλωσσική πλευρά του πιο εγγυς δοντιού της περιοχής του κρημνού. Η απομάκρυνση του κοκκιώδους ιστού πραγματοποιήθηκε διεξοδικά με ξέστρα, συμπεριλαμβανομένης της αφαίρεσης του κοκκιώδους ιστού από τις περιοχές που εμπλέκονταν στους διχασμούς. Μετά την πρόσβαση στην ανατομία του οστού, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός των ριζών με υπέρηχο με καταινοισμό φυσιολογικού ορού, μαζί με τη χρήση εργαλείων χειρός. Σε αυτό το σημείο, ο υπεύθυνος για την τυφλοποίηση έπρεπε να ανοίξει ένα φάκελο που περιείχε την κατανομή της θεραπείας, και ο χειρουργός ενημερώνονταν σχετικά με το ποια από τις τρεις τεχνικές θα χρησιμοποιούνταν (A-PRF+ ή EMD ή OFD). Εάν ο ασθενής είχε κατανεμηθεί στην ομάδα OFD, στην περιοχή γινόταν πλύση με φυσιολογικό ορό (NaCl 0,9 %), ακολουθούμενη από παύση 1 λεπτού, μετά την



οποία η πλύση επαναλήφθηκε με το ίδιο διάλυμα. Η τελευταία ενέργεια πραγματοποιήθηκε για να προσομοιωθεί η εφαρμογή αναγεννητικών υλικών. Σε περίπτωση κατανομής A-PRF+, αποστειρωμένες μεμβράνες A-PRF+ κόπηκαν με αποστειρωμένα ψαλίδια και συμπιέστηκαν, όσο το δυνατόν περισσότερο, στο διχασμό των ριζών II των γομφίων που εμπλέκονταν στη χειρουργική επέμβαση. Για να διασφαλιστεί η σταθεροποίηση του θρόμβου, εφαρμόστηκε μια επιπλέον μεμβράνη A-PRF+ που κάλυπτε το υλικό μεταμόσχευσης και προστάτευε την είσοδο του διχασμού. Το A-PRF+ έπρεπε να εφαρμοστεί σε λιγότερο από 1 ώρα από την αρχή της επέμβασης. Σε περίπτωση εφαρμογής EMD, οι ρίζες στεγνώθηκαν και το EMD (Emdogain®, Institut Straumann AG, Βασιλεία, Ελβετία) εφαρμόστηκε για 2 λεπτά. Στη συνέχεια γινόταν συρραφή του κρημνού. Η θηλή επανατοποθετούνταν στην αρχική της θέση παρειακά. Χρησιμοποιήθηκαν ράμματα προπυλενίου 5-0 με σκοπό την επίτευξη πρωτογενούς χωρίς ένταση σύγκλεισης του κρημνού. Η τεχνική συρραφής ήταν οριζόντια επαπλωματοποιών με κόμπο Laurel. Επιπλέον, εφαρμόστηκαν μεμονωμένες ραφές εάν ήταν απαραίτητο. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, κάθε ασθενής ενημερώθηκε να αποφεύγει οποιαδήποτε μορφή βουρτσίσματος στην περιοχή της επέμβασης και να ξεπλένει πρώτα με υπεροξειδίου του υδρογόνου για 2 λεπτά και στη συνέχεια με χλωρεξιδίνη 0.12% (PerioAid 0.12%, Dentaid, Βαρκελώνη, Ισπανία) για 1 λεπτό δύο φορές την ημέρα. Οι οδηγίες αυτές συνεχίστηκαν για 4 εβδομάδες. Η χρήση αναλγητικών (Παρακεταμόλη, επίσης γνωστή ως ακεταμινοφαίνη, 500 mg, μέγιστη δόση 6 γραμμάρια ημερησίως) συνιστάται αλλά δεν συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής κλήθηκε να αναφέρει την κατανάλωση φαρμάκων στα παρεχόμενα ερωτηματολόγια. Τα ράμματα αφαιρέθηκαν μετά από 14 ημέρες. Ένα πρωτόκολλο προφύλαξης μέσω απαλής στίλβωσης με λαστικένια κύπελλα και βούρτσες πραγματοποιήθηκε την 7η ημέρα, τη 2η εβδομάδα και την 6η εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε κάθε ασθενή δόθηκαν οδηγίες για το ξεκίνημα της στοματικής υγιεινής με μεσοδόντια βουρτσάκια και ηλεκτρική οδοντόβουρτσα από την 4η εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση, όταν σταματούσε ο έλεγχος της συσσώρευσης πλάκας με χημικά μέσα.

Αξιολόγηση νοσηρότητας μετά το χειρουργείο

Η νοσηρότητα μετά το χειρουργείο αξιολογήθηκε με τη συμπλήρωση ενός επικυρωμένου ερωτηματολογίου για τη μετεγχειρητική δυσφορία (Gobbato et al., 2016). Οι ασθενείς κλήθηκαν να

συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια σε συγκεκριμένη ώρα (μεταξύ 20:00 και 21:00) την ημέρα της επέμβασης, κάθε μέρα κατά την πρώτη εβδομάδα, τη 2η εβδομάδα και την 6η εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τα ερωτηματολόγια σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν την εμπειρία του μετεγχειρητικού πόνου, επιτρέποντας στον ασθενή να βαθμολογήσει την εμπειρία από «καθόλου πόνο» έως «ο χειρότερος δυνατός πόνο» χρησιμοποιώντας μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) των 10 cm. Ζητήθηκε από τον ασθενή να σχεδιάσει μια κάθετη γραμμή με ένα στυλό στην VAS κάτω από κάθε ερώτηση. Η απόσταση μεταξύ της αριστερής άκρης της VAS και της κάθετης γραμμής που σχεδιάστηκε από τον ασθενή μετρήθηκε με έναν χάρακα από τον εξεταστή. Αυτή η τιμή (mm) κυμαίνονταν από 0 έως 100. Όλα τα ερωτηματολόγια που αναφέρονταν στην μεταχειρουργική περίοδο δόθηκαν στους ασθενείς την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Ζητήθηκε από τον ασθενή να φέρει τα ερωτηματολόγια στις επαναληπτικές επισκέψεις. Κάθε ερωτηματολόγιο περιελάμβανε δέκα ερωτήσεις (Παράρτημα 1). Δύο ερωτήσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στο ερωτηματολόγιο της ημέρας της χειρουργικής επέμβασης (ερωτήσεις 4 και 6), καθώς αυτές οι ερωτήσεις αφορούσαν τον πόνο το πρωί και κατά τη διάρκεια της ημέρας, επομένως δεν ήταν εφαρμόσιμες την ίδια ημέρα της επέμβασης. Εκτός από τον πόνο σε διάφορα ερεθίσματα, άλλες παράμετροι διερευνήθηκαν με δίτιμες ερωτήσεις (ναι ή όχι): αυτές οι παράμετροι ήταν η μετεγχειρητική αιμορραγία που βίωσε ο ασθενής, η κατανάλωση αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής και εάν ο ασθενής θα υποβαλλόταν σε μια παρόμοια διαδικασία στο μέλλον εάν του συνιστούσε ο οδοντίατρος. Ζητήθηκε επίσης από τον ασθενή να αναφέρει τον τύπο της αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποίησε και την ποσότητα.

Τυχαιοποίηση, τυφλοποίηση και κατανομή θεραπείας

Ένα σχέδιο τυχαιοποίησης δημιουργήθηκε με βάση τον αριθμό των ασθενών που απαιτούνταν για την κύρια μελέτη (Platelet-rich fibrin in periodontal surgery: a double-blind, randomized controlled trial) και υπολογίστηκε μέσω ενός υπολογισμού του μεγέθους του δείγματος. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη ανάλυση της κύριας μελέτης που εστιάζει στις πρώτες εβδομάδες και θεωρείται πειραματική (pilot), καθώς δεν υπολογίστηκε συγκεκριμένο μέγεθος δείγματος για τα PROs (αποτελέσματα που αναφέρονται από τον ασθενή). Οι καπνιστές συμπεριλήφθηκαν επίσης στο σύνολο της μελέτης, και η κατανομή τους στρωματοποιήθηκε. Κλειστοί αριθμημένοι φάκελοι ετοιμάστηκαν με την περιγραφή του υλικού που θα χρησιμοποιούνταν



(A-PRF+, EMD, OFD) και αποθηκεύτηκαν σε ένα κλειδωμένο συρτάρι. Δόθηκε προσοχή ώστε να μην αποκαλυφθεί στον ασθενή το περιεχόμενο του φακέλου. Ο χειρουργός ήταν τυφλός ως προς την τεχνική μέχρι τη χειρουργική στιγμή της εφαρμογής του υλικού. Ο εξεταστής αυτής της μελέτης, που αξιολόγησε τα βραχυπρόθεσμα PROs, ήταν τυφλός ως προς την κατανομή της θεραπείας καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ανάλυση δεδομένων

Το Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics Data Editor, Σικάγο, Ιλινόις, ΗΠΑ) και το λογισμικό GraphPad (GraphPad Prism Έκδοση 8.4.1, Σαν Ντιέγκο, Καλιφόρνια, ΗΠΑ) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων. Για την ηλικία, που ήταν η μόνη μεταβλητή με κανονική κατανομή (δοκιμασία Shapiro-Wilk), οι διαφορές μεταξύ των ομάδων αναλύθηκαν με τη Μονόδρομη Ανάλυση Διακύμανσης (One-Way ANOVA). Για όλες τις άλλες μεταβλητές, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων εξετάστηκαν με μη παραμετρικές δοκιμασίες (δοκιμασία Kruskal-Wallis). Οι διαφορές στις συχνότητες του καπνίσματος και του φύλου ανά ομάδα εξετάστηκαν με τη δοκιμασία Chi squared (χ^2). Για όλες τις άλλες μεταβλητές, η δοκιμασία Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση διαφορών ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Έγινε διόρθωση Bonferroni στην ανάλυση κατά ζεύγη. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Συμμετέχοντες και αρχικά δεδομένα

Η ένταξη των ασθενών ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2018. Από τον Οκτώβριο του 2018 έως τον Μάρτιο του 2020, 16 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, ενώ παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Ένας ασθενής, 5 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, αποκλείστηκε από τη συνέχιση της μελέτης λόγω ενδοδοντικών επιπλοκών στο δόντι που μελετήθηκε. Έτσι, 15 ασθενείς αναλύθηκαν για αυτή την πιλοτική μελέτη (βλ. το διάγραμμα ροής CONSORT, Εικόνα 2). Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της περιοδοντικής κατάστασης κατά τη αρχική αξιολόγηση. Η μέση ηλικία ήταν 64,4 (SD 6,0), 56,0 (SD 15,0) και 50 (SD 12,3) για τις ομάδες A-PRF+, EMD και OFD αντίστοιχα (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων). 14 ασθενείς ταξινομήθηκαν ως πάσχο-

ντες από περιοδοντίτιδα σταδίου III, ενώ 1 ασθενής ταξινομήθηκε ως πάσχοντας από περιοδοντίτιδα σταδίου IV. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των δοντιών όπως καταγράφηκαν την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Με βάση την τυχαιοποίηση, συνολικά 11 άνω γομφίοι (5 στην ομάδα A-PRF+, 3 στην ομάδα EMD και 3 στην ομάδα OFD) και 4 κάτω γομφίοι (2 στην ομάδα EMD και 2 στην ομάδα OFD) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας. 5 ασθενείς είχαν εμπλοκές στους δικασμούς παρειικά (3 στην ομάδα EMD και 2 στην ομάδα OFD), ενώ 10 ασθενείς είχαν εμπλοκές στους δικασμούς μεσοδόντια (5 στην ομάδα A-PRF+, 3 στην ομάδα EMD και 2 στην ομάδα OFD). Όσον αφορά το βάθος των δικασμών κατά τη αρχική αξιολόγηση, κανένας ασθενής στην ομάδα A-PRF+, 3 ασθενείς στην ομάδα EMD και 3 ασθενείς στην ομάδα OFD είχαν δικασμούς με οριζόντια απώλεια προσάρτησης ≥ 6 mm (Πίνακας 2).

Χειρουργικές Διαδικασίες

Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια των χειρουργείων από τον χειρουργό. Σε όλους τους ασθενείς επιτεύχθηκε επούλωση κατά πρώτο σκοπό. Σε έναν ασθενή (APR02) χρειάστηκε απελευθερωτική τομή στην υπερώα. Η διαχείριση των μεμβρανών PRF και του EMD ήταν χωρίς επιπλοκές. Ο χρόνος της επέμβασης καταγράφηκε για 12 από τους 15 συμμετέχοντες και κυμάνθηκε από 23 έως 72 λεπτά. Η επούλωση ήταν ομαλή για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Ένας ασθενής (APR07, ομάδα EMD) δεν παραβρέθηκε στην εξέταση παρακολούθησης 1 εβδομάδας λόγω αναφερόμενης ασθένειας, μη σχετιζόμενης με μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Νοσηρότητα

Το Σχήμα 3 δείχνει τις μέσες τιμές κάθε ομάδας ανά ερώτηση, βασισμένες στην κλίμακα VAS κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά την επέμβαση. Στην ομάδα EMD, οι ασθενείς σημείωσαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην ερώτηση "Πόνος που αισθάνθηκα στο στόμα συνολικά" τις ημέρες 5 και 6 σε σύγκριση με την ομάδα OFD. Στην ομάδα EMD, οι ασθενείς σημείωσαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην ερώτηση "Πόνος που αισθάνθηκα κατά τη διάρκεια της ημέρας" τις ημέρες 3, 4, 5 και 6 σε σύγκριση με την OFD. Η ομάδα EMD σημείωσε υψηλότερες τιμές τις ημέρες 3, 4 και 6 στην ερώτηση "Πόνος που αισθάνθηκα το πρωί", με σημαντική διαφορά μόνο μεταξύ OFD και EMD. Στην ομάδα EMD, η βαθμολογία VAS ήταν υψηλότερη την ημέρα 6 για την ερώτηση "Πόνος που αισθάνθηκα



τη νύχτα” σε σύγκριση με την ομάδα OFD, και οι ασθενείς από την ομάδα EMD ανέφεραν περισσότερο οίδημα την ημέρα 4 σε σύγκριση με την ομάδα OFD. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ερωτήσεις νοσηρότητας μεταξύ των ομάδων EMD και A-PRF+ ή OFD και A-PRF+ σε οποιοδήποτε σημείο παρακολούθησης. Ο Πίνακας 3 δείχνει τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών που ήταν διατεθειμένοι να υποβληθούν ξανά στην επέμβαση εάν το συνιστούσε ο οδοντίατρός τους, εκείνων που εμφάνισαν αιμορραγία κατά την περίοδο παρακολούθησης και εκείνων που χρησιμοποίησαν παυσίπονα, καθώς και τον τύπο και τη μέση κατανάλωση ανά ομάδα. Όλοι οι ασθενείς ήταν διατεθειμένοι να υποβληθούν ξανά στην επέμβαση εάν τη συνιστούσε ο οδοντίατρός τους. Μόνο ένας ασθενής (APR14) από την ομάδα OFD, κατά την παρακολούθηση 6 εβδομάδων, απάντησε αρνητικά στην ερώτηση αυτή. Ένας ασθενής (APR04) από την ομάδα OFD την ημέρα 1, 2 ασθενείς από την ομάδα EMD (APR02, APR08) την ημέρα 0 και ένας ασθενής (APR11) από την ομάδα A-PRF+ στις 2 εβδομάδες ανέφεραν αιμορραγία. Η μέση ποσότητα (σε mg) κατανάλωσης αναλγητικών κατά την μετεγχειρητική περίοδο ήταν 2120 mg (SD 1890) στην ομάδα OFD, 4200 mg (SD 8289) στην ομάδα EMD και 400 mg (SD 548) στην ομάδα A-PRF+. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ανά μετεγχειρητική ημέρα. Μόνο ένας ασθενής (APR13) χρησιμοποίησε ιβουπροφαίνη αντί για παρακεταμόλη ως παυσίπονο επιλογής. Συγκρίθηκε επίσης η ημερήσια κατανάλωση αναλγητικών ανά ημέρα παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων και δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Πίνακας 3).

Συμμόρφωση

Δύο ασθενείς (APR13 και APR16) έστειλαν φωτογραφία των ερωτηματολογίων ηλεκτρονικά στον εξεταστή, καθώς οι προγραμματισμένες συναντήσεις ακυρώθηκαν λόγω των περιορισμών της πανδημίας COVID-19. Επομένως, η αναλογία της βαθμολογίας VAS από τις φωτογραφίες καταγράφηκε. Η συμμόρφωση των ασθενών σχετικά με την ώρα συμπλήρωσης των ερωτήσεων ελέγχθηκε κατά τη διάρκεια των κλινικών επισκέψεων. Ένας ασθενής (APR15) συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο των 6 εβδομάδων μία εβδομάδα νωρίτερα από την προγραμματισμένη ημερομηνία, δηλώνοντας 0 βαθμολογία VAS σε όλες τις ερωτήσεις και καμία χρήση φαρμάκων.

Συζήτηση

Στα πλαίσια του μικρού αριθμού συμμετεχόντων (5 ανά ομάδα) σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήσαμε ότι η χρήση του A-PRF+ σχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα πόνου ή δυσφορίας και υψηλό επίπεδο αποδοχής από τους ασθενείς. Παρόλο που αυτή η μελέτη πρέπει να θεωρείται πιλοτική, από ό,τι γνωρίζουμε μέχρι τώρα, είναι η πρώτη μελέτη που διερευνά την αποδοχή των ασθενών και τη μετεγχειρητική νοσηρότητα μετά τη χρήση του A-PRF+ σε μικροχειρουργική περιοδοντίου σε δόντια με εμπλοκή δικασμού και επίσης συγκρίνει τα αποτελέσματα με ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο υλικό στην αναγέννηση του περιοδοντίου (EMD). Οι ασθενείς που έλαβαν A-PRF+ βίωσαν ήπιο μετεγχειρητικό πόνο και δυσφορία, σημειώνοντας χαμηλές βαθμολογίες σε όλες τις ερωτήσεις VAS. Η μετεγχειρητική αιμορραγία ήταν ένα σπάνιο γεγονός και η κατανάλωση παυσίπων μεταξύ όλων των συμμετεχόντων περιορίστηκε σε παρακεταμόλη. Η συνολική μέση κατανάλωση παυσίπων ήταν μικρότερη (ως τάση) στην ομάδα A-PRF+ σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες, και η κατανάλωση παρακεταμόλης περιορίστηκε στο 1 γραμμάριο μόνο την ημέρα της επέμβασης. Η διαδικασία αιμοληψίας για την προετοιμασία PRF δεν επηρέασε τη συνολική αντίληψη της διαδικασίας από τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης ήταν πρόθυμοι να υποβληθούν ξανά στην ίδια διαδικασία αν ήταν απαραίτητο. Αυτό δείχνει ότι η αιμοληψία πριν από τη χειρουργική επέμβαση για την προετοιμασία οποιουδήποτε υλικού που προέρχεται από αίμα είναι μια διαδικασία αποδεκτή από τους ασθενείς και δεν αποτελεί περιορισμό όσον αφορά την επεμβατικότητα ή τη δυσφορία. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, υπάρχουν λίγες μελέτες που δείχνουν ότι το PRF (L- PRF) στη στοματική χειρουργική μπορεί να σχετίζεται με λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο (He et al., 2017; Femminella et al., 2016). Σύμφωνα με τον Femminella (2016), το PRF μείωσε σημαντικά τη δυσφορία των ασθενών μετά τη χρήση του για την επούλωση τραυμάτων στον ουρανίσκο, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου που έλαβε σπόγγο ζελατίνης. Επιπλέον, φαίνεται ότι το PRF είναι επωφελές κατά την πρόληψη επούλωσης τραυμάτων μετά από εξαγωγές τρίτων γομφίων, όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο των ασθενών (He et al., 2017). Αυτά τα κλινικά αποτελέσματα σχετίζονται με τις βιολογικές ιδιότητες του PRF, όπου η αλληλεπίδραση μεταξύ του δικτύου ινώδους και των κυτταροκινών και χημοκινών που απελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια προάγουν βασικές διεργασίες της πρόληψης επούλωσης των ιστών (Miron et al., 2017). Αυτές οι διεργασίες θα συνέβαιναν ούτως ή άλλως κατά τη διαδικασία επούλωσης, αλλά η έρευνα



δείχνει ταχύτερη εξέλιξη τους στους ιστούς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγωγα PRF. Έχουν αναφερθεί αγγειογενετικές ιδιότητες που εξηγούνται από την αργή και ταυτόχρονη απελευθέρωση των PDGF, TGF-β1, IGF και VEGF (Schar et al., 2015; Kobayashi et al., 2016). Οι ίδιοι παράγοντες είναι ικανοί να στρατολογούν περικύτταρα και βλαστοκύτταρα, προάγοντας την αποκατάσταση των ιστών. Η μήτρα ινώδους είναι επίσης ικανή να προάγει την έκφραση διάφορων ιντεγκρινών, προάγοντας την πρόσκόλληση των κυττάρων μέσω του ινώδους, της φιβρονεκτίνης και της βιτρονεκτίνης (Masuki et al., 2016; Cabaro et al., 2017). Επιπλέον, τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους είναι ικανά να προάγουν τη μετανάστευση ουδετερόφιλων στο τραύμα και να διευκολύνουν τη διείσδυσή τους στο αγγειακό ενδοθήλιο (Strauss et al., 2020). Οι πρωτεάσες που απελευθερώνονται διευκολύνουν την διαπερατότητα του εξωκυτταρικού πλέγματος για τον σχηματισμό νεοσχηματισμένων αιμοφόρων αγγείων. Επιπλέον, η αποδόμηση του θρόμβου φιβρίνης απελευθερώνει ουδετερόφιλα και μακροφάγα που παγιδεύονται στην ίδια τη φιβρίνη, συμβάλλοντας στην παραγωγή οξυγονωμένων ριζών και ενζύμων ικανών να αντιμετωπίσουν τη βακτηριακή μόλυνση του τραύματος (Nasirzade et al., 2020). Όλα αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβάλλουν σε μια μειωμένη αντίληψη πόνου από τους ασθενείς. Οι ασθενείς στην ομάδα EMD σημείωσαν σημαντικά υψηλότερα σκορ στις ερωτήσεις που αναφέρονταν στον πόνο κατά την πρώτη εβδομάδα. Αυτό μας εξέπληξε, καθώς το EMD έχει αναφερθεί ως υλικό φιλικό προς τον ασθενή, που ενδεχομένως έχει πλεονέκτημα όσον αφορά την αποδοχή από τον ασθενή σε σύγκριση με πιο πολύπλοκες τεχνικές, όπως η GTR (Jepsen et al., 2004). Τα ευρήματά μας είναι παρόμοια με τα ευρήματα της μελέτης των Tonetti et al. (2004), όπου το EMD χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία ενδοστικών βλαβών σε σύγκριση με το OFD: οι ασθενείς στην ομάδα EMD ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα ευαισθησίας με κορύφωση στις 3 εβδομάδες (Tonetti et al., 2004). Ωστόσο, και στις δύο μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια για να προσδιοριστεί ο τύπος του ερεθίσματος που προκάλεσε την ευαισθησία. Αν και στη μελέτη μας δεν πραγματοποιήσαμε επεξεργασία των ριζών με EDTA, η μεταχειρουργική ευαισθησία παραμένει ένα πρόβλημα σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι όταν το EMD χρησιμοποιήθηκε σε κρημούς σε περιοδοντικές επεμβάσεις, οι ασθενείς ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα οιδήματων σε σύγκριση με αυτούς των ομάδων ελέγχου (Hagenaars et al., 2004). Παρομοίως, στην παρούσα μελέτη, η ομάδα EMD σημείωσε σημαντικά υψηλότερες τιμές στην ερώτηση που αφορούσε την αντίληψη του οιδήματος την 4η

ημέρα μετά την επέμβαση. Παρά τα υψηλά σκορ στην ομάδα EMD, παρατηρήθηκε ότι όλες οι διαδικασίες σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα μετεγχειρητικού πόνου. Τα επεισόδια μετεγχειρητικής αιμοραγίας ήταν σπάνια, και 14 από τους 15 ασθενείς ήταν πρόθυμοι να υποβληθούν ξανά στη διαδικασία αν την πρότεινε ο οδοντίατρός τους. Και πάλι, θα θέλαμε να τονίσουμε ότι η λήψη αίματος δεν αποτέλεσε εμπόδιο για τους ασθενείς. Επομένως, η μελέτη μας υποδεικνύει ότι η περιοδοντική αναγεννητική χειρουργική φαίνεται να είναι μια καλά ανεκτή διαδικασία. Αυτό ευθυγραμμίζεται με προηγούμενες μελέτες που διερεύνησαν την νοσηρότητα μετά από περιοδοντική χειρουργική (Mei et al., 2016; Askar et al., 2019; Curtis et al., 1985). Ένα άλλο σημείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η επίδραση του καπνίσματος κατά τη φάση της επούλωσης. Σε καπνιστές, η επούλωση μπορεί να είναι λιγότερο ευνοϊκή, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη αντίληψη μεταχειρουργικού πόνου (Guo et al., 2010). Στο δείγμα της μελέτης μας, σχεδόν οι μισοί ασθενείς ήταν καπνιστές, ενώ πολύ λίγοι (3 συνολικά, 1 ανά ομάδα) δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Αυτό μπορεί να συνέβαλε στο να είναι τα αποτελέσματα στο δείγμα μας συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών. Επιπλέον, δεν βρήκαμε διαφορές στην αντίδραση στον πόνο στην υποομάδα των ασθενών που καπνίζουν. Τα σημαντικά στοιχεία αυτής της μελέτης περιλαμβάνουν το χώρο διεξαγωγής, το σχεδιασμό και την επιμελή παρακολούθηση. Η διπλή τυφλοποίηση (double blinding) επιτεύχθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (για τους ασθενείς και τον εξεταστή), και το αυστηρό πρόγραμμα επανεξετάσεων μας επέτρεψε να διασφαλίσουμε τη συμμόρφωση των ασθενών με το πρωτόκολλο. Η καθημερινή παρακολούθηση των δεδομένων που αφορούν τους ασθενείς μέσω των ερωτηματολογίων μας βοήθησε να εντοπίσουμε διαφορές τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, οι οποίες θα μπορούσαν να είχαν παραλειφθεί εάν τα ερωτηματολόγια είχαν δοθεί μόνο σε εβδομαδιαία βάση. Ωστόσο, υπάρχουν και περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος δεν ήταν δυνατός λόγω της έλλειψης μελετών που διερευνούν παρόμοια αποτελέσματα στη βιβλιογραφία. Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας είναι μικρός, και ως εκ τούτου η ερμηνεία των ευρημάτων μας πρέπει να γίνει με προσοχή. Οι περιοχές της άνω ή της κάτω γνάθου μπορεί επίσης να έχουν διαφορετική μεταχειρουργική αντίληψη, και λόγω του μικρού αριθμού τους, χρειάστηκε να ομαδοποιήσουμε τα χειρουργηθέντα σημεία. Ενώ χρησιμοποιήσαμε ένα μεταχειρουργικό ερωτηματολόγιο που είχε ήδη χρησιμοποιηθεί σε μια δημοσίευση σχετικά με τη μεταχειρουργική δυσφορία μετά από αναγεννητική περιοδοντική



χειρουργική (Gobbato et al., 2016), αυτό δεν διευκρινίζει εάν επηρεάστηκε η ποιότητα ζωής του ασθενή. Για αυτόν τον σκοπό, ένα άλλο επικυρωμένο ερωτηματολόγιο, όπως το OHIP-14, θα μπορούσε να ήταν πιο κατάλληλο. Ωστόσο, λόγω της ευρύτερης εφαρμοσιμότητας του OHIP-14, φαίνεται λιγότερο ακριβές για τον προσδιορισμό ορισμένων παραμέτρων που αποσκοπούσαμε να διερευνήσουμε στη μελέτη μας. Ένας άλλος περιορισμός μπορεί να είναι η συμμόρφωση των ασθενών στην απάντηση των ερωτήσεων την προτεινόμενη ώρα και ημέρα. Δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί με ακρίβεια, και εξαρτώμασταν από τη συνεργασία και την ειλικρίνεια των ασθενών. Ως εκ τούτου, οι έρευνες με ψηφιακά μέσα θα μπορούσαν να προσφέρουν καλύτερη εικόνα της συμμόρφωσης.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η ηλικία και το φύλο, αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την αντίληψη του πόνου μετά τη χειρουργική επέμβαση (Tighe et al., 2015). Συγκεκριμένα, παράγοντες όπως το θηλυκό γένος και η νεαρή ηλικία σημείωσαν υψηλότερο πόνο στις μετεγχειρητικές τιμές στην προαναφερθείσα μελέτη. Στη μελέτη μας, η ομάδα PRF είχε τη υψηλότερη μέση ηλικία, αν και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά από τις άλλες δύο ομάδες.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, παρατηρήσαμε ότι η εφαρμογή ενός παρασκευάσματος PRF (A-PRF+) σχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα πόνου και δυσφορίας και υψηλό επίπεδο αποδοχής από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική αναγεννητική θεραπεία των διχασμών γομφίων. Η χρήση του A-PRF+ δεν σχετίστηκε με αυξημένη νοσηρότητα σε σύγκριση με τις δύο άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Στην πραγματικότητα, το EMD σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα πόνου και οιδήματος κατά την πρώτη εβδομάδα σε σύγκριση με τις άλλες θεραπείες, αλλά τα επίπεδα πόνου θα μπορούσαν να θεωρηθούν ήπια καθώς καταγράφηκαν στο κατώτερο μέρος της κλίμακας VAS. Λόγω της πιλοτικής φύσης της μελέτης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν και θα πρέπει να θεωρηθούν ως παρατηρήσεις. Απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) για την εξαγωγή οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τις επιδράσεις του A-PRF+ στα PROs όταν εφαρμόζεται σε διαδικασίες περιοδοντικής αναγέννησης.